

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003821

International filing date: 28 February 2005 (28.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-057808  
Filing date: 02 March 2004 (02.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

28.02.2005

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 3月 2日

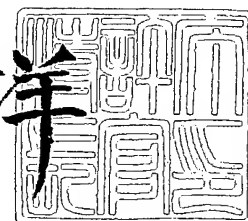
出願番号  
Application Number: 特願2004-057808  
[ST. 10/C]: [JP2004-057808]

出願人  
Applicant(s): 住友製薬株式会社

2005年 3月31日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川 洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 133235  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D259/08  
C07D417/00  
A61K 31/5415

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 三溝 文雄

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 堀内 良浩

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 福田 展久

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 坪井 克憲

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 牧田 淳

【特許出願人】  
【識別番号】 000183370  
【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100121588  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 五十部 穰  
【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 056546  
【納付金額】 21,000円

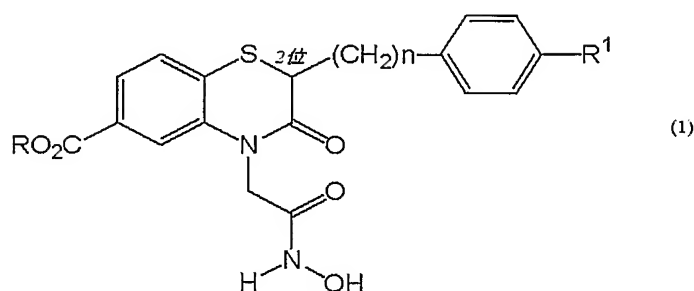
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0205876

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



(式中、 $n$  は 3 または 4 を表し、 $R$  はエチル基又は水素原子を表し、 $R^1$  はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルキル基またはハロアルコキシ基を表す。) で表されるベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 2】

式 (1) において、 $R^1$  がフッ素原子、塩素原子、メトキシ基、トリフルオロメチル基またはトリフルオロメトキシ基である、請求項 1 に記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3】

式 (1) において、2位の立体配置が  $S$  体である、請求項 1 又は 2 に記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

$R$  がエチル基である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 5】

$R$  が水素原子である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 6】

式 (1) で表される化合物が、(−)-エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレートである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 7】

式 (1) で表される化合物が、(−)-4-[ 2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]- 3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

【請求項 10】

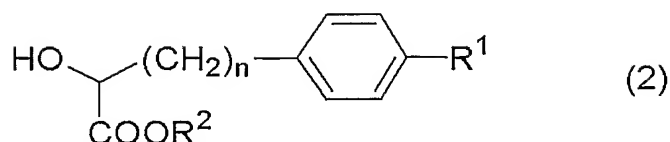
請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する軟骨変性疾患もしくは炎症性疾患の治療剤または予防剤。

【請求項 11】

式 (2) :



## 【化2】



(式中、 $n$ は3又は4を表し、 $\text{R}^1$ は式(1)と同義であり、 $\text{R}^2$ は炭素数2または3のアルキル基、4-ニトロベンジル基、又は2, 2, 2-トリクロロエチル基を表す。)で表される化合物。

## 【請求項12】

炭素数2または3のアルキル基がエチル基である、請求項11に記載の化合物。

## 【請求項13】

立体配置がS体である、請求項11又は12に記載の化合物。

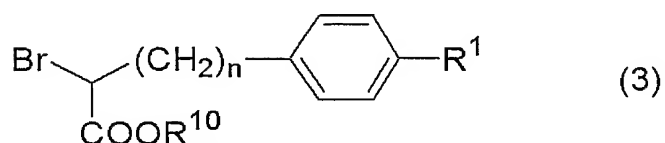
## 【請求項14】

立体配置がR体である、請求項11又は12に記載の化合物。

## 【請求項15】

式(3)：

## 【化3】



(式中、 $n$ 及び $\text{R}^1$ は式(1)と同義であり、 $\text{R}^{10}$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、4-ニトロベンジル基、又は2, 2, 2-トリクロロエチル基を表す。)で表される化合物。

## 【請求項16】

炭素数1～6のアルキル基がメチル基又はエチル基である、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項17】

立体配置がS体である、請求項15又は16に記載の化合物。

## 【請求項18】

立体配置がR体である、請求項15又は16に記載の化合物。

【書類名】明細書

【発明の名称】ベンゾチアジン-3-オン化合物及びその製造中間体

【技術分野】

【0001】

本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤として有用な、新規なベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩、その製造中間体及びその製造法に関する。

【背景技術】

【0002】

結合組織を構成する、コラーゲンおよびプロテオグリカンに代表される細胞外マトリックスは、マトリックスメタロプロテアーゼ（以下、MMPと略する場合がある。）と呼ばれる一群の蛋白質分解酵素によって代謝される。MMPとしては、コラゲナーゼ（マトリックスメタロプロテアーゼ-1またはMMP-1とも言う。）、ゼラチナーゼA（マトリックスメタロプロテアーゼ-2またはMMP-2とも言う。）、ストロメリシン（マトリックスメタロプロテアーゼ-3またはMMP-3とも言う。）、ゼラチナーゼB（マトリックスメタロプロテアーゼ-9またはMMP-9とも言う。）、コラゲナーゼ-3（マトリックスメタロプロテアーゼ-13またはMMP-13とも言う。）および膜結合型マトリックスメタロプロテアーゼ-1（MT1-MMP、MMP-14）等、現在23種類が知られている。生体内の細胞外マトリックス量は、MMPの内在性阻害物質（例えば、TIMP（Tissue Inhibitor of matrix metallo-protease））によって、厳密に制御されている。しかし、そのバランスが崩れた場合には、MMPの酵素活性が異常に亢進し、結合組織の破壊を症状とする様々な疾患につながる。

【0003】

該疾患としては例えば、関節軟骨の破壊を伴う変形性関節症および慢性関節リウマチが挙げられる。変形性関節症および慢性関節リウマチに関与するMMPとしては、ストロメリシンおよびコラゲナーゼ-3等が挙げられる（非特許文献1および2を参照）。

また、MMPは基底膜を分解する酵素であり、癌細胞の周辺組織から血管内皮への浸潤、すなわち癌転移関与している。該MMPとしてはゼラチナーゼA、B等が挙げられる。（非特許文献3を参照）

MMP阻害剤による、上記の疾患に対する治療、予防効果は、非特許文献4～9等によって明らかにされている。従って、MMP阻害剤は、変形性関節症および慢性関節リウマチなどの軟骨変性疾患、癌細胞の転移等の治療剤、予防剤として有効であると考えられている。

MMP阻害剤としては、数多くの化合物が知られている（非特許文献10を参照）。例えば、2-ベンジルベンゾチアジン-3-オン化合物類（特許文献1および特許文献2）を挙げることができる。

しかしながら、現在においても、更に生体内で優れた効果を示すMMP阻害剤が求められている。

【0004】

一方、ベンゾチアジン-3-オン化合物の製造方法は、国際公開パンフレット第00/63197号（特許文献1）に記載されているように公知である。また、 $\alpha$ -ブromoカルボン酸誘導体とチオフェノール誘導体をDMF中で縮合させる方法（非特許文献11を参照）や、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の水酸基をアセトニトリル中でトリフルオロメタンスルホン化し、ワンポットで求核剤と縮合させる方法が報告されている（非特許文献12を参照）。しかしながら、ラセミ化が少なく、光学活性な $\alpha$ -フェニルチオカルボン酸誘導体を収率良く製造する方法が求められていた。

【0005】

また、前記ベンゾチアジン-3-オン化合物を製造するための製造中間体である、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法としては、例えば特開平10-84987（特許文献3）に記載のパン酵母を用いる方法、特開平10-120621（特許文献4）に記載の触

媒を用いた不斉水素添加反応を、特開2000-309575(特許文献5)に記載のヒダントイン誘導体を用いる方法、特開2002-37761(特許文献6)に記載のキラルなエポキシド化合物のグリニア反応を用いる方法、又はTetrahedron Lett., 39, 5501(1998)(非特許文献13)に記載のDIP-Clを用いる方法が知られている。しかし、光学純度の高い $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸を更に収率良く製造する方法が求められていた。

【特許文献1】国際公開パンフレット第00/63197号

【特許文献2】特開2002-128769

【特許文献3】特開平10-84987号

【特許文献4】特開平10-120621号

【特許文献5】特開2000-309575号

【特許文献6】特開2002-37761号

【非特許文献1】Annals of the Rheumatic Diseases. 59(6):455-61 (2000)

【非特許文献2】Journal of Clinical Investigation. 99(7):1534-45 (1997)

【非特許文献3】Pancreas. 24(2):169-78 (2002)

【非特許文献4】J. Exp. Med., 182, 449-457(1995)

【非特許文献5】Inflamm. Res., 44, S117-S118(1995)

【非特許文献6】British J. Pharmacol., 121, 540-546(1997)

【非特許文献7】Inflamm. Res., 49, 144-146(2000)

【非特許文献8】Am. J. Clin. Oncol., 22, 247-252(1999)

【非特許文献9】Osteoarthritis and Cartilage, 10, 785-791(2002)

【非特許文献10】Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 259-282(1998)

【非特許文献11】Chem. Pharm. Bull., 39, 2888(1991)

【非特許文献12】Tetrahedron. Asymmetry, 3, 715(1992)

【非特許文献13】Tetrahedron Lett., 39, 5501(1998)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の課題は、変形性関節症または慢性関節リウマチ等の軟骨変性疾患、癌細胞の転移などの治療剤、予防剤として有用な新規な薬剤、その製造中間体及びその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、エトキシカルボニル基を有するベンゾチアジーン-3-オン化合物が、変形性関節症動物モデルに対して、経口投与で優れた活性を示すことを見出した。更に、該化合物は、生体内において代謝を受けてエトキシカルボニル基が加水分解されることにより、高活性なカルボン酸体に変化し、プロドラッグとして作用を示すことがわかった。

また、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体を用いてベンゾチアジーン-3-オン化合物の製造中間体を収率良く製造する方法、及び原料となる $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸を光学分割する方法を見出した。

本発明は、上記の知見を元に完成するに至ったものである。

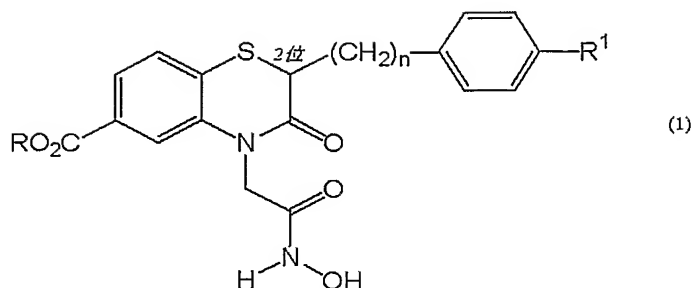
【0008】

本発明は、以下の[1]～[23]で表される、MMP阻害剤として有用な、ベンゾチアジーン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩に関するものである。すなわち、

[1] 式(1):

【0009】

## 【化1】



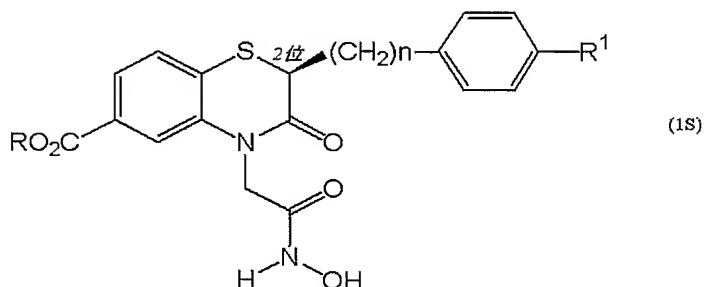
(式中、nは3または4を表し、Rはエチル基又は水素原子を表し、R<sup>1</sup>はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルキル基またはハロアルコキシ基を表す。)

で表されるベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩；

〔2〕 式(1S)：

【0010】

## 【化2】



(式中、n、R及びR<sup>1</sup>は前記と同義である。)

で表されることを特徴とする、〔1〕に記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩；

〔3〕 式(1)において、R<sup>1</sup>がフッ素原子、塩素原子、メトキシ基、トリフルオロメチル基またはトリフルオロメトキシ基である、〔1〕又は〔2〕に記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩；

〔4〕 式(1)において、2位の立体配置がS体である、〔1〕～〔3〕のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩；

〔5〕 Rがエチル基である、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩；

〔6〕 Rが水素原子である、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩；

〔7〕 式(1)で表される化合物が、以下の化合物群：

エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート；エチル 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート；エチル 2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート；エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート；エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート；エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート；

より選択されることを特徴とする、〔5〕に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

〔8〕 式(1)で表される化合物が(－)－エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-

オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレートであることを特徴とする、[5]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

[9] 式(1)で表される化合物が、以下の化合物群：

4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸；2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸；2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸；4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキシ-2-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸またはその薬学上許容される塩；4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキシ-2-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸；4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸；

より選択されることを特徴とする、[6]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

[10] 式(1)で表される化合物が(－)-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸であることを特徴とする、[6]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

#### 【0011】

また、本発明は以下の[11]～[15]で表される、医薬組成物または治療剤に関するものである。すなわち、

[11] [1]～[10]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物；

[12] [1]～[10]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤；

[13] [1]～[10]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する軟骨変性疾患もしくは炎症性疾患治療剤または予防剤；

[14] [1]～[10]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する癌転移抑制剤；

[15] [5]、[7]、又は[8]に記載のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する経口投与用医薬組成物。

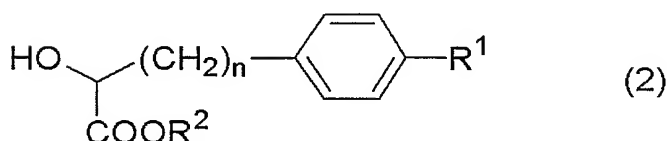
#### 【0012】

また、本発明は以下の[16]～[23]で表される、式(1)で表される化合物の製造中間体に関するものである。すなわち、

[16] 式(2)：

#### 【0013】

#### 【化3】



(式中、nは前記と同義であり、R<sup>1</sup>は式(1)と同義であり、R<sup>2</sup>は炭素数2または3のアルキル基、4-ニトロベンジル基、又は2,2,2-トリクロロエチル基を表す。)で表される化合物。

[17] 炭素数2または3のアルキル基がエチル基である、[16]に記載の化合物。

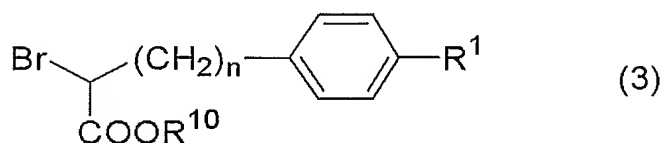
[18] 立体配置がS体である、[16] 又は [17] に記載の化合物。

[19] 立体配置がR体である、[16] 又は [17] に記載の化合物。

[20] 式(3) :

【0014】

【化4】



(式中、n 及び  $R^1$  は式(1)と同義であり、 $R^{10}$  は水素原子、炭素数1~6のアルキル基、4-ニトロベンジル基、又は2, 2, 2-トリクロロエチル基を表す。)

で表される化合物。

[21] 炭素数1~6のアルキル基がメチル基又はエチル基である、[20] に記載の化合物。

[22] 立体配置がS体である、[20] 又は [21] に記載の化合物。

[23] 立体配置がR体である、[20] 又は [21] に記載の化合物。

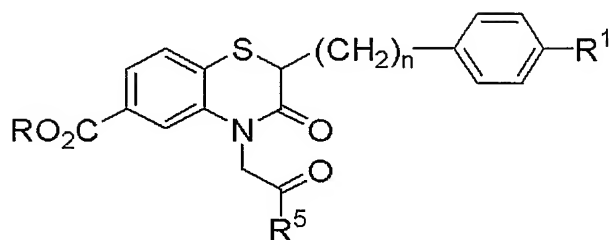
【0015】

また、本発明は以下の[24]~[25]で表される、[1]~[11]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその製造中間体の製造方法に関するものである。すなわち、

[24] 式(4) :

【0016】

【化5】



(4)

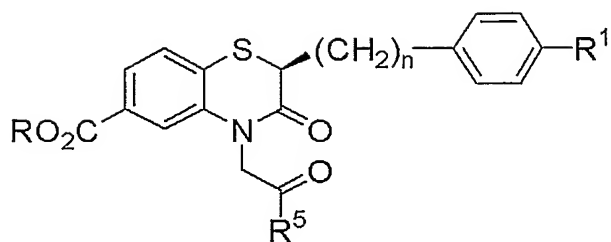
(式中、n、R 及び  $R^1$  は前記と同義であり、 $R^5$  は水酸基、アルコキシ基又はヒドロキシアミノ基を表す。)

で表される化合物を、Water-modified Sharpless試薬、(-)-8,8-(ジクロロカンフォリルスルホニル) オキサジリジン及び(+)-8,8-(ジクロロカンフォリルスルホニル) オキサジリジンからなる群より選択される酸化剤で処理することを特徴とする式(4)で表される化合物の光学活性体の製造方法。

[25] 酸化剤が(+)-8,8-(ジクロロカンフォリルスルホニル) オキサジリジンであり、光学活性体が式(4S) :

【0017】

【化6】



(4S)

(式中、 $n$ 、 $R$ 、 $R^1$  及び  $R^5$  は前記と同義である。)  
で表されることを特徴とする、[24]に記載の製造方法。

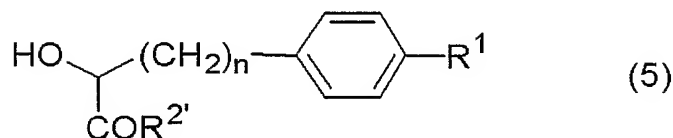
【0018】

また、本発明は以下の[26]～[27]で表される、ベンゾチアジン-3-オン化合物の製造中間体の製造方法に関するものである。すなわち、

[26] 式(5)：

【0019】

【化7】

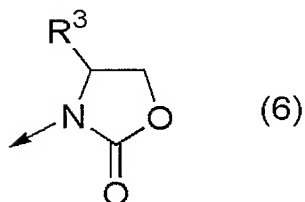


(5)

[式中、 $n$  及び  $R^1$  は前記と同義であり、 $R^{2'}$  はカルボキシ基の保護基又は式(6)：

【0020】

【化8】



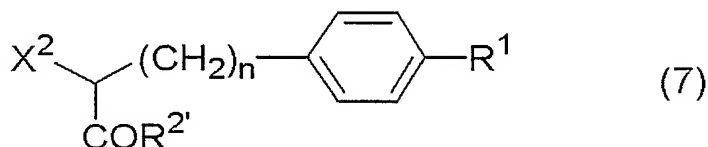
(6)

(式中、 $R^3$  はアルキル基、又はアリール基を表す。)  
で表される基を表す。]

で表される化合物を、臭素化試薬又はトリフルオロメタンスルホニル化試薬と反応させて、式(7)：

【0021】

【化9】



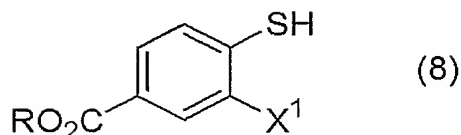
(7)

(式中、 $n$ 、 $R^1$  及び  $R^{2'}$  は前記と同義であり、 $X^2$  は臭素原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表す。)

で表される化合物に変換し、次いで塩基の存在下に式(8)：

【0022】

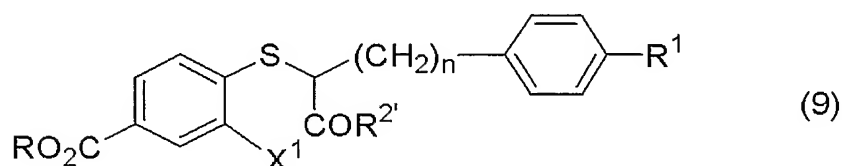
【化10】



(式中、 $X^1$  は、ハロゲン原子又はニトロ基を表し、 $R$  は前記と同義である。) で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする、式 (9) :

【0023】

【化11】



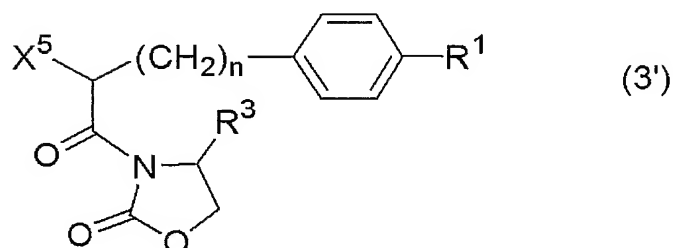
(式中、 $n$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^{2'}$  および  $R$  は前記と同義である。) で表される化合物の製造方法;

[27]  $X^1$  が臭素原子又はニトロ基であり、 $X^2$  がトリフルオロメタンスルホンルオキシ基である、[26] に記載の製造方法;

[28] 式 (3') :

【0024】

【化12】



(式中、 $n$ 、 $R^1$  および  $R^3$  は、前記と同義であり、 $X^5$  は臭素原子又は水酸基を表す。)

で表される化合物。

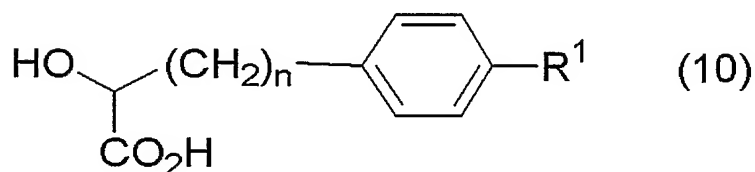
【0025】

また、本発明は以下の [29] ~ [31] で表される、光学活性な  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法に関するものである。すなわち、

[29] 式 (10) :

【0026】

【化13】



(式中、 $n$  および  $R^1$  は前記と同義である。)

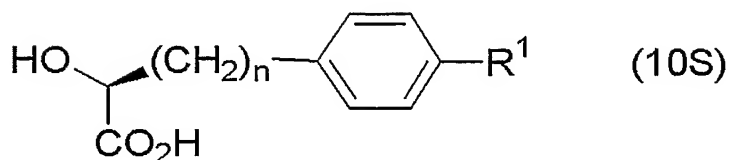
で表される化合物のラセミ体に、不活性溶媒中で光学活性な  $\alpha$ -トリルエチルアミンを加えることによりジアステレオマーを形成させて光学分割することの特徴とする、前記式 (10) で表される化合物の光学活性化合物の製造方法;

[30] 光学活性な  $\alpha$ -トリルエチルアミンが、(−)- $\alpha$ -トリルエチルアミンであり、式 (10) で表される化合物の光学活性化合物が式 (10S) :

【0027】



## 【化14】

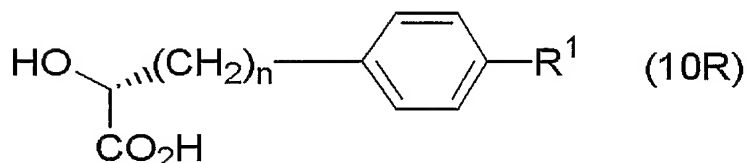


(式中、 $n$  及び  $\text{R}^1$  は前記と式 (10) と同義である。)  
で表される S 体化合物又はその塩である、[29] に記載の製造方法;

[31] 光学活性な  $\alpha$ -トリルエチルアミンが、(+)- $\alpha$ -トリルエチルアミンであり、式 (10) で表される化合物の光学活性化合物が式 (10R) :

【0028】

## 【化15】



(式中、 $n$  及び  $\text{R}^1$  は前記と式 (10) と同義である。)  
で表される R 体化合物又はその塩である、[29] に記載の製造方法。

## 【発明の効果】

【0029】

本発明により、医薬品の有効成分として有用な新規なベンゾチアジン-3-オン化合物を提供することが可能となった。すなわち、本発明化合物は良好な経口吸収性を示すとともに、生体内において代謝され優れたマトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を示す化合物を与えることから、変形性関節症、慢性関節リウマチなどの軟骨変性疾患、癌細胞の転移などの治療剤、予防剤または抗炎症剤等として有用である。また、前記ベンゾチアジン-3-オン化合物を収率良く製造するための製造中間体である、2-チオカルボン酸誘導体や、光学活性な 2-ヒドロキシカルボン酸を製造することが可能となった。

## 【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

本明細書において、 $\text{R}^1$  におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。 $\text{R}^1$  におけるハロゲン原子は、好ましくはフッ素原子または塩素原子を表す。

本明細書において、 $\text{R}^1$  におけるアルコキシ基は、炭素数 1~4 の直鎖もしくは分枝のアルコキシ基を表し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、1-メチル-1-プロポキシ基、1-メチル-2-プロポキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基または 2-メチル-2-プロポキシ基等が挙げられる。 $\text{R}^1$  におけるアルコキシ基は好ましくはメトキシ基を表す。

本明細書において、 $\text{R}^1$  におけるハロアルキル基は、1~5 個の同一もしくは異なるハロゲン原子を有する、炭素数 1~4 の直鎖もしくは分枝のハロアルキル基を表し、具体的にはトリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基または 2-フルオロエチル基等が挙げられる。 $\text{R}^1$  は好ましくはトリフルオロメチル基を表す。

本明細書において、 $\text{R}^1$  におけるハロアルコキシ基は、1~5 個の同一もしくは異なるハロゲン原子を有する、炭素数 1~4 の直鎖もしくは分枝のハロアルコキシ基を表し、具体的にはトリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基または 2-フルオロエトキシ基等が挙げられる。 $\text{R}^1$  は好ましくはトリフルオロメトキシ基を表す。

本明細書において、 $\text{R}^3$  におけるアルキル基は、炭素数 1~4 の直鎖もしくは分枝のアルキル基を表し、具体的にはイソプロピル基又はイソブチル基等が挙げられる。また、 $\text{R}^3$  におけるアリール基としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、又はベンジル基等が挙げられる。

## 【0031】

本発明の第一の態様は、前記式(1)で表される化合物又はその薬学上許容される塩に関する。

式(1)で表される化合物は、ベンゾチアジン骨格の2位に不斉炭素原子を有するが、式(1)にはその光学異性体が共に含まれる。式(1)で表される化合物は、光学活性体であることが望ましく、該不斉炭素原子の立体配置は好ましくはSである(本明細書において、不斉炭素原子の立体配置に関するR及びSの表記については、IUPAC有機化学命名法の規則に従う)。該光学活性体として、特に好ましくは、(−)-エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートまたは(−)-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸などが挙げられる。

## 【0032】

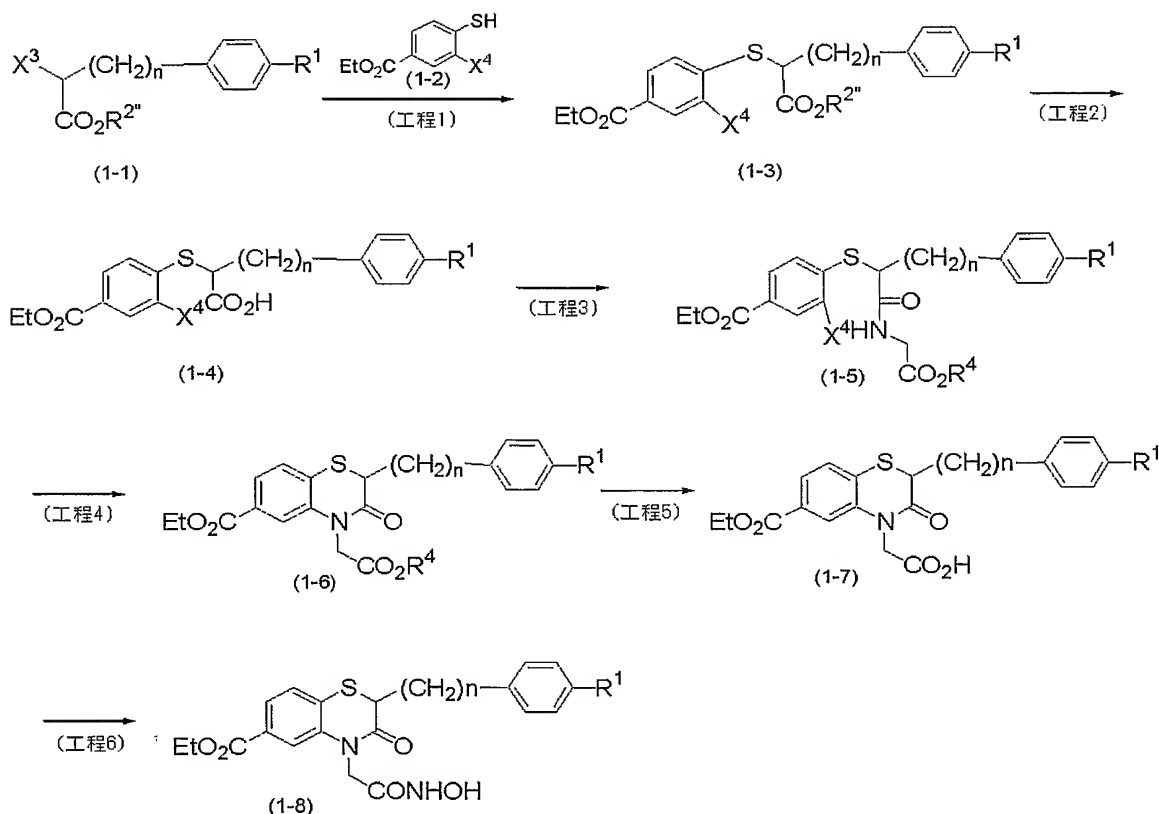
式(1)で表される本発明の化合物は、国際公開パンフレット第00/63197号に記載された方法等の公知の方法およびそれに準じて製造することができる。以下に具体的な製造法を挙げる。

式(1)においてRがエチル基を表す場合、製造法1〜4に準じて製造することができる。

## 製造法1

## 【0033】

## 【化16】



(式中、n および  $R^1$  は前記と同義であり、 $X^3$  および  $X^4$  は独立して脱離基を表し、 $R^{2''}$  および  $R^4$  は独立してカルボキシ基の保護基を表す)

ここで、 $R^{2''}$  および  $R^4$  で表されるカルボキシ基の保護基としては、エチルエステル(COOR基)が加水分解されない条件で除去可能な、当業者に汎用されている保護基が挙げられ、具体的にはベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基またはt-ブチル基等の保護基が好適である。該保護基については、「プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス」(第3版; T.W. グリーン著; John Wiley & Son

s, Inc. (1999); 以下これをグリーン文献と称する) に記載されている。また、 $X^3$  および  $X^4$  で表される脱離基としては臭素原子もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子、又はスルホニルオキシ基が挙げられる。当該スルホニルオキシ基としては、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のハロアルキルスルホニルオキシ基もしくはメタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基、又は  $p$ -トルエンスルホニルオキシ基等の置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基が挙げられる。 $X^4$  としては、臭素原子が好適である。

#### 【0034】

##### (工程1)

式(1-1)の化合物と式(1-2)の化合物をアセトニトリル、THF等の不活性溶媒中で、 $N$ -メチルモルホリン、トリエチルアミン等の適当な塩基の存在下に反応させることにより、式(1-3)の化合物を製造することができる。

#### 【0035】

##### (工程2)

式(1-3)の化合物のカルボキシ基の保護基(すなわち  $R^2$  で表される基)を、前記「グリーン文献」等に記載の方法のうち、エチルエステルが加水分解されない条件で、脱保護することができる。例えば  $R^2$  が  $p$ -ニトロベンジル基の場合、無溶媒もしくはTHF等の親水性溶媒中で、酢酸もしくは塩化アンモニウム等の酸の存在下に、鉄又は亜鉛などの金属を反応させることによって、式(1-4)の化合物を製造することができる。

#### 【0036】

##### (工程3)

式(1-4)の化合物に塩化メチレン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下に、 $N, N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)もしくはカルボニルジイミダゾール(CDI)等縮合剤を用いて、グリシンエステルを反応させることによって、式(1-5)の化合物を製造することができる。ここで、必要に応じて活性化剤を添加してもよく、該活性化剤としては、例えば  $N$ -ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)もしくは  $N$ -ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)などが挙げられる。

#### 【0037】

##### (工程4)

式(1-5)の化合物にトルエン等の不活性溶媒中、炭酸セシウム等の塩基の存在下に、金属触媒及びそのリガンドを加えて分子内アミド化反応に供することによって、式(1-6)のベンゾチアジン-3-オン化合物を製造することができる。本工程については、例えば、「Buchwaldら 著; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119 p 8451-8458 (1997)」に記載の方法に従って実施することができる。具体的な金属触媒としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等が挙げられる。リガンドとしては、例えば 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)、トリス( $o$ -トリルホスフィン)等が挙げられる。特に好ましくは dppf を挙げるができる。

ここで用いられる不活性溶媒としては特に限定は無く、例えばトルエン等を用いることができる。不活性溶媒は原料 1 g に対して 10~50 ml、好ましくは 30 ml~40 ml 用いることができる。反応温度は特に限定はないが、通常 60℃~120℃で反応させる。また、反応時間は原料の消失を目安に適宜調節することができるが、通常 3 時間~8 時間である。

#### 【0038】

##### (工程5)

式(1-6)の化合物のエステルの種類によって適宜選択された方法によって、式(1-7)の化合物を製造することができる。例えば「コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ」(R. C. ラロック著, VCH パブリケーションズ第2版, Inc.

ニューヨーク (1999) ; 以下これをラロック文献と称する) に記載の方法が挙げられる。例えば、 $R^4$  がtert-ブチル基の場合、必要に応じてジメチルスルフィドもしくはアニソール、水等のスカベンジャーの存在下にトリフルオロ酢酸又は塩酸等の酸を用いたり、塩化メチレンなどの非プロトン性溶媒中、必要に応じてジメチルスルフィド等のスルフィド化合物の存在下、三塩化ホウ素等のルイス酸を用いたりすることができる。また、 $R^4$  がベンジル基の場合、式 (1-6) の化合物にエタノール等の不活性溶媒中、パラジウム-炭素等の触媒存在下、水素添加反応を行うことができる。また、 $R^4$  がp-ニトロベンジル基の場合、上記の  $R^4$  がベンジル基の場合と同じ方法または亜鉛もしくは鉄存在下に酢酸中で還元反応を行うことができる。

## 【0039】

(工程6)

式 (1-7) の化合物のカルボキシ基を活性化した後、ヒドロキシアミンまたはヒドロキシルアミン誘導体を反応させることにより、式 (1) においてRがエチル基を表す式 (1-8) の化合物へ導くことができる。カルボキシ基を活性化する方法としては、当業者に汎用されているアミド結合形成反応が挙げられ、該方法については例えば「コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ」(R. C. ラロック著, VCH パブリケーションズ第2版, Inc. ニューヨーク (1999) ; 以下これをラロック文献と称することがある。)、又は「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫ら著、丸善、1985年) 等に記載されている。具体的には、(1-7) の化合物を、塩化ピバロイル等を用いる酸塩化物法、クロロ蟻酸アルキル等を用いる混合酸無水物法、ペンタフルオロフェニルエステル等の活性エステル法等が挙げられ、カルボキシ基の活性化した後、ヒドロキシアミンまたはヒドロキシルアミン誘導体と反応させることができる。例えば、式 (1-7) の化合物をTHF等の不活性溶媒中、N-メチルモルホリン等の塩基の存在下にクロロ蟻酸イソブチルで処理した後、O-トリメチルシリルヒドロキシルアミン等の試薬と反応させ、得られた生成物を希塩酸等の酸で脱シリル化することにより、式 (1) においてRがエチル基を表す式 (1-8) の化合物を製造することができる。

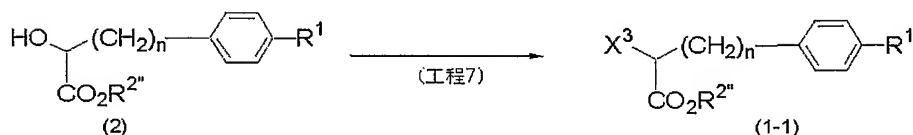
## 【0040】

式 (1) で表される化合物の製造中間体である、式 (1-1) で表される化合物は、それ自体新規である。

製造法1の原料となる式 (1-1) で表される化合物は、例えば以下の方法で製造することができる。

## 【0041】

【化17】



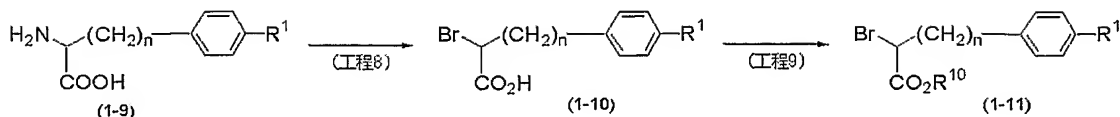
(式中、n、 $R^1$ 、 $R^{2''}$  及び  $X^3$  は前記と同義である。)

すなわち、 $X^3$  がスルホニルオキシ基を表す場合、式 (2) の化合物を、アセトニトリル、塩化メチレン、THF等の不活性溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下に、スルホン酸無水物やスルホン酸塩化物と反応させることにより、式 (1-1) の化合物を製造することができる。

一方、 $X^3$  が臭素原子を表す場合、式 (2) の化合物に、四臭化炭素及びトリフェニルホスフィンを反応させることにより、式 (1-1) の化合物を製造することができる。また、式 (2) の化合物に、臭化チオニル、臭化スルホニルを反応させることによっても製造することができる。また、 $X^3$  が臭素原子を表す場合、式 (1-1) の化合物は以下の方法で製造することもできる。

## 【0042】

## 【化 18】



(式中、 $n$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{10}$  及び  $\text{X}^3$  は前記と同義である。)

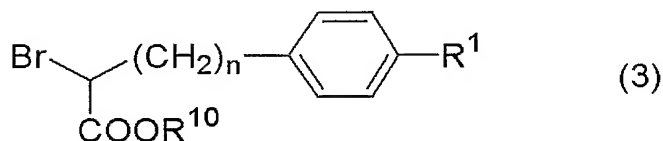
すなわち、式(1-9)の化合物を塩化水素水、臭化水素水、硫酸水溶液等の酸性水溶液中亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾ化し、次いでこれを臭化カリウム、臭化ナトリウム、臭化リチウム水溶液等で処理することによって、式(1-10)の化合物へ導くことができる。また、酢酸等の有機酸溶媒でも代替することができ、トルエン、ジオキサン、THF等の不活性有機溶媒との混合液を用いることもできる。式(1-10)の化合物を、当業者に公知の方法に従ってエステル化することにより、式(1-11)の化合物とすることができる。当該方法については、国際公開パンフレット第00/63197号、Syntesis, 583(1999)、又はTetrahedron Letters, 28, 1919(1987)に記載されている。

又、式(1-1)の化合物はTetrahedron Asymmetry, 6, 1919(1995)に記載された公知の方法を用いて製造することもできる。

式(1-1)で表される化合物として、好ましくは $\text{X}^3$ が臭素原子を表す、下記の式(3)：

【0043】

## 【化 19】



(式中、 $n$ 、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^{10}$  は前記と同義である。)

で表される化合物が挙げられる。

ここで $\text{R}^{10}$ における炭素数1～6のアルキル基としては、直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。好ましくは $\text{R}^{10}$ は炭素数1～3のアルキル基、更に好ましくはメチル基もしくはエチル基を表す。

【0044】

式(1-9)の化合物は公知化合物であり、当業者に公知の方法で調製することができる。具体的には、Tetrahedron, 58, 6117(2002)に記載された方法で合成することができる。

。

【0045】

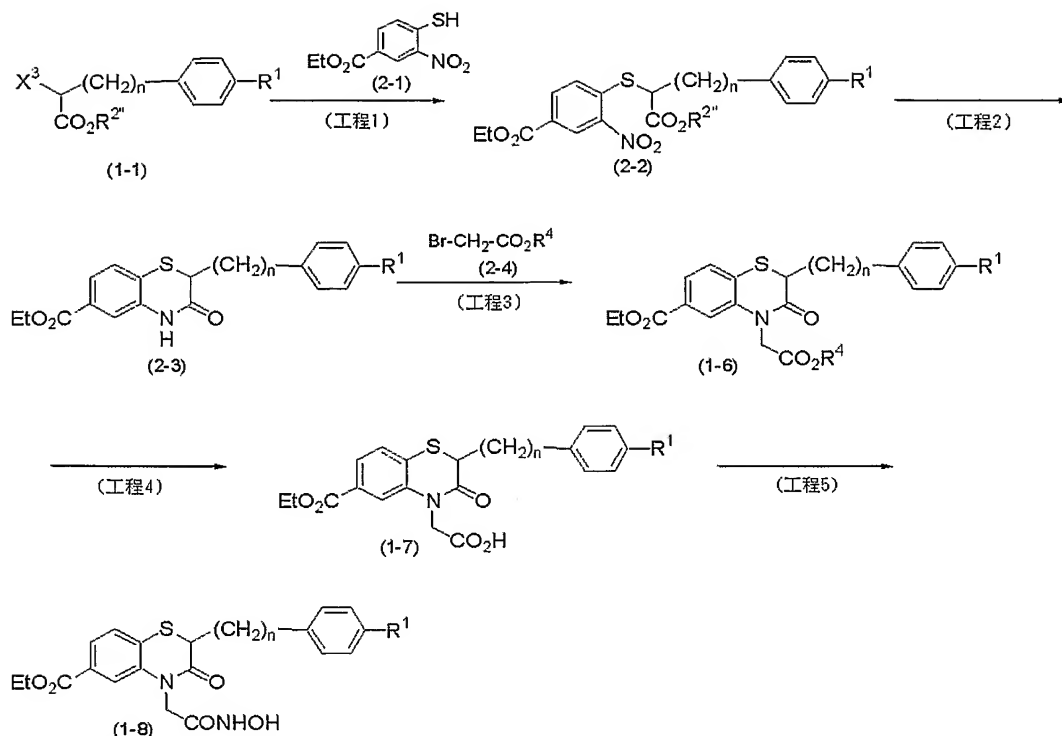
式(2)の化合物は、公知の方法又は本明細書実施例に記載の方法等で製造することができる。また、式(2)の化合物の光学活性体の製造法については後述する製造法5又は6等において詳細に説明する。

【0046】

## 製造法2

【0047】

## 【化 20】



(式中、 $n$ 、 $X^3$ 、 $R^1$ 、 $R^{2'}$ および $R^4$ は前記と同義であり、 $X^3$ は脱離基を表す。)

$X^3$ で表される脱離基としては臭素原子もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基が挙げられる。

## 【0048】

(工程1)

式(1-1)の化合物と式(2-1)の化合物をTHF等の不活性溶媒中で、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の適当な塩基の存在下に反応させることにより、式(2-2)の化合物を製造することができる。

## 【0049】

(工程2)

式(2-2)の化合物に、無溶媒又はトルエン等の溶媒中で、酢酸もしくは塩化アンモニウムの存在下に、鉄もしくは亜鉛を反応させることにより環化反応を行い、式(2-3)の化合物を製造することができる。ここで、 $R^{2'}$ で表されるカルボキシ基の保護基としては、当業者に汎用されている保護基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基またはp-ニトロベンジル基等の保護基が好適である。

(工程3)

式(2-3)の化合物と式(2-4)の化合物を、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸セシウムもしくは炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム等の塩基の存在下に反応させることにより、式(1-6)の化合物を製造することができる。

## 【0050】

(工程4)

式(1-6)の化合物のエステルの種類に応じて適宜選択された方法によって、式(1-7)の化合物を製造することができる。例えば「ラロック文献」又は「グリーン文献」に記載の方法が挙げられる。例えば、 $R^4$ がtert-ブチル基の場合、必要に応じてジメチルスルフィドもしくはアニソール、水等のスカベンジャーの存在下にトリフルオロ酢酸等の酸を用いたり、塩化メチレンなどの非プロトン性溶媒中、必要に応じてジメチルスルフィド等のスルフィド化合物の存在下、4N塩酸-ジオキサン、三塩化ホウ素等のルイス酸

を用いることができる。また、 $R^4$  がベンジル基の場合、式(1-6)の化合物にエタノール等の不活性溶媒中、パラジウム-炭素等の触媒存在下、水素添加反応を行うことができる。また、 $R^4$  が *p*-ニトロベンジル基の場合、上記の  $R^4$  がベンジル基の場合と同じ方法または亜鉛もしくは鉄存在下に酢酸中で還元反応を行うことができる。

# 【0051】

## (工程5)

式(1-7)の化合物のカルボキシ基を活性化した後、ヒドロキシアミンまたはヒドロキシルアミン誘導体を反応させることにより、式(1)において  $R$  がエチル基を表す式(1-8)の化合物へ導くことができる。カルボキシ基の活性化方法としては、当業者に汎用されているアミド化方法が挙げられ、該方法については例えば「ラロック文献」又は「ペプチド合成の基礎と実験」等に記載されている。具体的には、(1-8)の化合物を、塩化ピバロイル等を用いる酸塩化物法、クロロ蟻酸アルキル等を用いる混合酸無水物法、ペンタフルオロフェニルエステル等の活性エステル法等が挙げられ、カルボキシ基を活性化した後、ヒドロキシアミンまたはヒドロキシルアミン誘導体と反応させることができる。例えば、式(1-7)の化合物を THF 等の不活性溶媒中、*N*-メチルモルホリン等の塩基の存在下にクロロ蟻酸イソブチルで処理した後、*O*-トリメチルシリルヒドロキシルアミン等の試薬と反応させ、得られた生成物を希塩酸等の酸で脱シリル化することにより、式(1)において  $R$  がエチル基を表す式(1-8)の化合物を製造することができる。

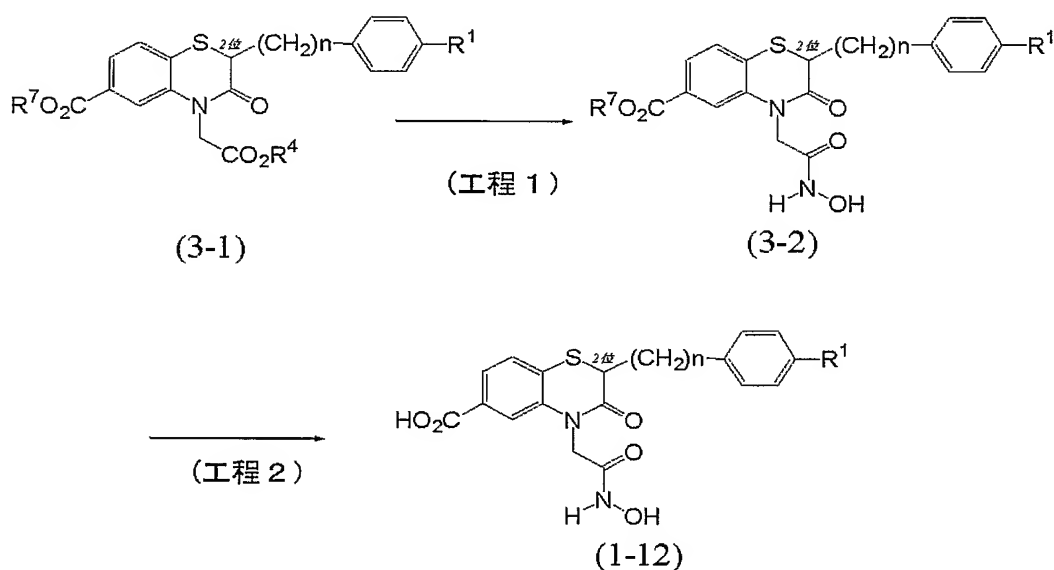
# 【0052】

式(1)で表される化合物において、 $R$  が水素原子を表す式(1-12)の化合物は、以下の製造法3に準じて製造することができる。

## 製造法3

# 【0053】

## 【化21】



(式中、 $R^1$ 、 $R^4$  および  $n$  は前記と同義であり、 $R^7$  はカルボキシ基の保護基を表す。)

## (工程1)

式(3-1)で表される化合物の  $R^4$  を選択的に除去し、前記の製造法1における工程2もしくは工程5、又は製造法2における工程4と類似の方法によって式(3-2)で表される化合物を製造することができる。ここで、 $R^4$  と  $R^7$  の保護基の組み合わせは、 $R^4$  を除去する際に  $R^7$  が同時に除去されない条件が選択できる組み合わせであればよく、例えば、エチルエステルと置換ベンジルエステル、エチルエステルと *tert*-ブチルエステル、置換ベンジルエステルと *tert*-ブチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステルと *tert*-ブチルエステルなどが用いられるが、*p*-ニトロベンジルエ

テルと *tert*-ブチルエステル、ベンジルエステルと *tert*-ブチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルと *tert*-ブチルエステルの組み合わせが好適である。それぞれの保護/脱保護条件については「グリーン文献」を参照すればよい。

尚、式(3-1)の化合物は製造法1と同様にして製造できる。

#### 【0054】

(工程2)

式(3-2)で表される化合物のエステルを脱保護反応によりカルボキシ基へ変換することによって、式(1-12)の化合物を製造でき、例えば、R<sup>7</sup>がエチル基等のアルキル基の場合には、エタノール等のアルコール性溶媒中で水酸化リチウム水溶液、または水酸化ナトリウム水溶液を用いて加水分解することができる。

あるいは、ここでリパーゼもしくはエステラーゼ等の当業者に公知の加水分解酵素で加水分解することによって、式(1-12)で表される化合物の光学活性体を製造することもできる。

#### 【0055】

式(1)で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、溶媒和物であってもよく、該溶媒和物における溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールもしくはイソプロパノール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、テトラヒドロフランもしくはジオキサンなどのエーテル類、又は水などが挙げられる。式(1)で表される化合物分子あたりの溶媒量については特に限定は無いが、例えば0~3分子、具体的には1/2分子、1分子、2分子又は3分子の溶媒を含む溶媒和物が挙げられる。

#### 【0056】

式(1)で表される化合物およびそれを製造するための中間体は、当業者に公知の方法で精製することができる。例えば順相もしくは逆相シリカゲル、イオン交換樹脂または分子ふるい等の各種カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、又は再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては、例えばメタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、クロロホルムもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

#### 【0057】

式(1)で表される化合物は、以下のように薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、塩基付加塩が挙げられる。当該塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、ルシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、メグルミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩、トリエチルアミン塩、リジン塩等の有機塩基塩が挙げられる。また、本発明には、複素環化合物またはその薬学上許容される塩の水和物等の溶媒和物も含む。

#### 【0058】

また、式(1)で表される化合物は不斉炭素原子1個を有する化合物であり、本発明にはその光学活性体の混合物(ラセミ体)及び光学活性体が共に含まれる。式(1)で表される化合物またはその製造中間体がラセミ体である場合、当業者に汎用されている光学分割法によって光学活性体に分離し、前記の製造法1~3にしたがって光学活性体を製造することができる。具体的には、光学活性塩基との塩を生成させる分別再結晶法、光学活性カラムを用いるクロマトグラフィー法によって光学活性体に分離することができる。また、アキラルな製造中間体に対して不斉反応を行い生成物を光学活性体として得る不斉反応法等によって、光学活性体を製造することもできる。

#### 【0059】

前記分別再結晶法としては、不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混



合溶媒)、光学活性な塩基(例えば $\alpha$ -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、又はストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させる方法が挙げられる。塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要な応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、一般に基質に対し約0.5~約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

#### 【0060】

又、前記クロマトグラフィー法に用いられる光学活性カラムとしては、当業者に汎用されているものを用いることができ、例えばダイセル化学社製 CHIRALCEL (登録商標) AD-H又はCHIRALCEL AS-RHを用いて式(1) (式(1-8)又は式(1-12))の化合物をそれぞれ光学分割する方法が挙げられる。

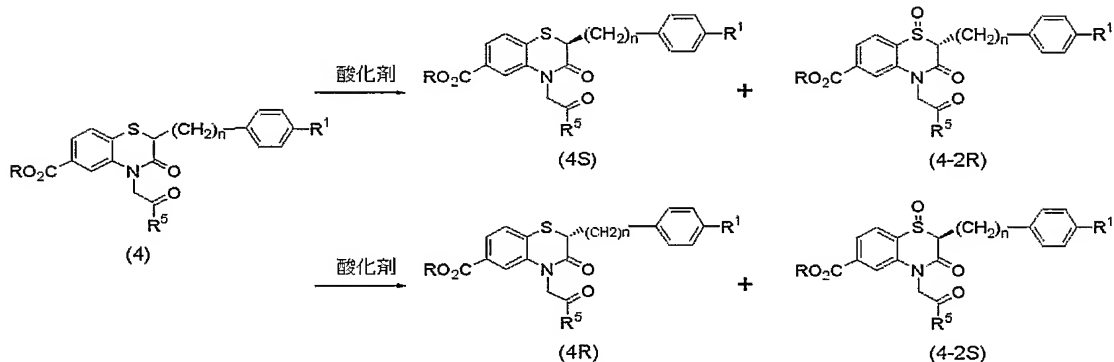
#### 【0061】

また、式(1)の化合物の光学活性体は、後述する式(1-1)で表される製造中間体の光学活性体を用いることによって製造できる。あるいは、以下の製造法4を用いることもできる。

#### 製造法4

#### 【0062】

#### 【化22】



(式中、 $n$ 、 $R$ 及び $R^1$ は前記と同義であり、 $R^5$ は水酸基、アルコキシ基又はヒドロキシアミノ基を表す。)

ここで、 $R^5$ におけるアルコキシ基は、カルボキシ基の保護基として用いられるアルコキシ基であれば特に限定はないが、具体的には、 $t$ -ブトキシ基もしくはベンジル基等が挙げられる。

式(4)で表される化合物〔式(1)で表される化合物又はその製造中間体に相当する。〕のラセミ体を、不活性溶媒中光学活性な酸化剤で処理し、一方の光学異性体を選択的に酸化することにより、光学分割を行うことができる。ここで用いられる酸化剤としては、Tetrahedron Asymmetry, 8, 13, 2109-2114 (1997)に記載のWater-modified Sharpless試薬、すなわち、(+)-もしくは(-)-酒石酸、テトライソプロポキシチタン及び $t$ -ブチルヒドロパーオキシドの混合物、又はJ.Org.Chem., 57, 7274 (1992)に記載のN-スルホニルオキサジリジン試薬等が挙げられる。

光学活性な酸化剤として具体的には、(+)- (8, 8-ジクロロカンフォリルスルホニル) オキサジリジン〔(+)- (8, 8-dichlorocamphorylsulfonyl) oxazolidine〕が挙げられ、この場合式(4S)で表される、式(1)の化合物のS体を選択的に得ることができる。一方、酸化剤として(-)- (8, 8-ジクロロカンフォリルスルホニル) オキ

サジリジン〔(一) - (8,8-dichlorocamphorylsulfonyl)oxazilidine〕を用いることにより、式(4R)で表される、式(1)の化合物のR体を選択的に得ることができる。

Rがエチル基を表し、かつR<sup>5</sup>がNHOH基又はO-t-Bu基を表す場合、塩化メチレン中で2当量の光学活性酸化剤で処理することにより収率良く光学分割することができる。一方、Rが水素原子を表し、かつR<sup>5</sup>がNHOH基を表す場合、酢酸エチル中で5当量の光学活性酸化剤で処理することにより収率良く光学分割することができる。

ここで用いられる不活性溶媒としては特に限定は無く、例えばアセトニトリル、塩化メチレン、酢酸エチル等を用いることができる。不活性溶媒の量は原料が溶解すれば特に限定は無い。反応温度は特に限定はないが、通常0℃～30℃で反応させる。また、反応時間は原料の消失速度を目安に適宜調節することができるが、通常1時間～10日間である。

#### 【0063】

上記製造法4で得られる式(4-2R)もしくは式(4-2S)で表される化合物は、テトラヨードチタンを用いて還元することにより、式(4)の化合物を再生することができる。これについては、Synlett, 2000, 10, 1437-1438に記載されている。

#### 【0064】

式(1)の化合物の光学活性体のうち、立体配置がS体の光学活性体は、より高活性を示す。具体的な化合物としては、実施例7に記載の化合物が挙げられる。

#### 【0065】

式(1)で表される化合物およびその製造中間体を製造する際、必要に応じて、当業者に周知の保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、前述の「グリーン文献」に詳しく記されている。

#### 【0066】

式(1)で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、医薬として用いるにあたり、経口的もしくは非経口的に、全身もしくは局所投与することができる。

経口的に投与される場合の投与形態としては、例えば、カプセル、錠剤、散剤、カシエ剤、液剤等が挙げられる。また非経口的に投与される場合の投与形態としては、例えば注射剤、経皮剤、経鼻剤、直腸投与剤等の形で投与することができる。注射剤としては、例えば無菌の溶液又は懸濁液等が挙げられる。経皮剤としては、例えばクリーム、軟膏、ローション、パッチ剤、マトリクス剤等が挙げられる。直腸投与剤としては、坐剤、浣腸(溶液注入)等が挙げられる。経鼻剤としては、エアゾール剤、点鼻剤等が挙げられる。

式(1)の化合物を局所投与剤として用いる場合の投与方法としては、具体的には、関節内投与、経皮投与等が挙げられる。

式(1)の化合物又はその薬学上許容される塩は、当業者に汎用されている薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに医薬組成物とすることができる。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシエ剤も同様の方法で製造できる。

注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでも良い、ポリエチレングリコールまたは/及びプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明のベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩を分散剤とともに水に

加え、粘重にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

局所投与剤としては、上記の液剤及び、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤及び担体と混合し製造できる。軟膏及びクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤及び／またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油（ピーナツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙げられる。

ローションは、水性又は油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。

散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性又は非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。

局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでも良い。

本発明のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とする、液剤スプレー、散剤またはドロップにした製剤を経鼻的に投与することもできる。

#### 【0067】

式(1)においてRがエチル基で表される化合物及びその薬学上許容される塩は、優れた経口吸収性を示し、生体内で代謝を受けることによって高活性体に変換されるプロドラッグとして作用することの特徴とする。すなわち、下式：

#### 【0068】

#### 【化23】



## 【0071】

式(1)で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、変形性関節症もしくは慢性関節リウマチ等の軟骨変性疾患、癌、炎症性疾患、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、喘息、多発性硬化症、皮膚炎、脊椎症、歯周病、創傷、筋肉痛、潰瘍、狭窄症、摂食障害、敗血症等の疾患の治療剤又は予防剤として用いることができる。

式(1)で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、特に好ましくは軟骨変性疾患治療剤として有用であり、中でも変形性関節症治療剤として優れた効果を示す。

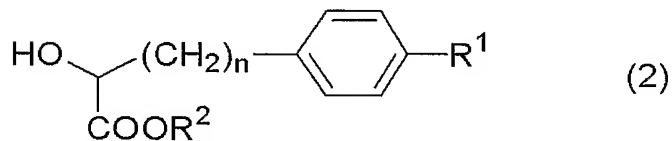
## 【0072】

式(1)で表される化合物の製造中間体である、前記式(2)で表される化合物、及び式(3)で表される化合物は、それ自体新規である。

すなわち、本発明の第2の態様は、式(2)：

## 【0073】

## 【化24】

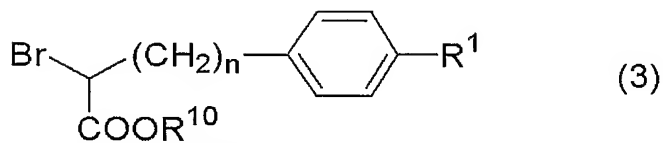


(式中、nは3又は4を表し、 $\text{R}^1$ は前記と同義であり、 $\text{R}^2$ は炭素数2～3のアルキル基、4-ニトロベンジル基、または2, 2, 2-トリクロロエチル基を表す。)

で表される化合物、及び、以下の式(3)：

## 【0074】

## 【化25】



(式中、n及び $\text{R}^1$ は式(1)と同義であり、 $\text{R}^{10}$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、4-ニトロベンジル基または2, 2, 2-トリクロロエチル基を表す。)

で表される化合物に関する。

ここで式(2)及び式(3)における $\text{R}^1$ は、好ましくはメトキシ基を表す。また、式(2)中 $\text{R}^2$ における炭素数2～3のアルキル基としては、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。

また、式(3)中 $\text{R}^{10}$ における炭素数1～6のアルキル基としては、直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。好ましくは、 $\text{R}^{10}$ は炭素数1～3のアルキル基、更に好ましくはメチル基もしくはエチル基を表す。

式(2)及び式(3)の化合物は不斉炭素原子1個を有する化合物であり、本発明にはその光学活性体の混合物（ラセミ体）及び光学活性体が共に含まれる。

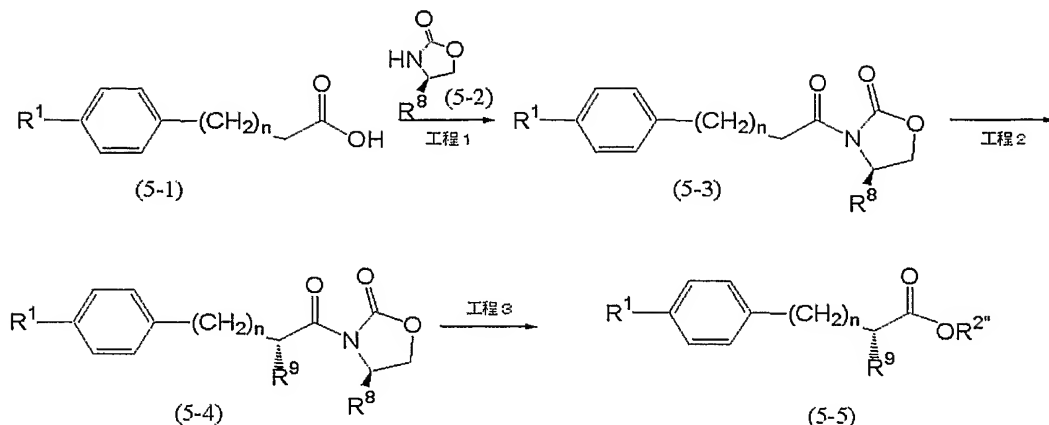
## 【0075】

当該化合物の光学活性体は、以下の方法で製造することができ、これを用いて光学活性な式(1)で表される化合物及びその製造中間体を製造することができる。

## 製造法5

## 【0076】

## 【化 26】



(式中、 $n$  は、 $R^1$  及び  $R^{2''}$  は前記と同義であり、 $R^8$  はイソプロピル基、イソブチル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基又はベンジル基を表し、 $R^9$  は臭素原子又は水酸基を表す。)

## 【0077】

前記反応式における工程 1 において、式 (5-1) の化合物と式 (5-2) の化合物は、当業者に公知の方法で縮合することにより、式 (5-3) の化合物とすることができる。すなわち、式 (5-1) の化合物にオギザリクロリドで処理して酸クロリドに変換した後、式 (5-2) の化合物 (市販品) と反応させることができる。これについては *Tetrahedron Lett.*, 38, 3853 (1997) に記載されている。

## 【0078】

工程 2 において、式 (5-3) の化合物を不活性溶媒中、酸化剤もしくは臭素化剤で処理することにより、式 (5-4) の化合物を得ることができる。

すなわち式 (5-3) において  $R^7$  が水酸基を表す場合、不活性溶媒中強塩基の存在下にデイベス試薬を用いることができる。この場合、好ましくは  $R^8$  はフェニル基を表す。ここで用いられる強塩基としては、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。また、不活性溶媒としては THF などを用いることができる。不活性溶媒の量は原料が溶解すれば特に限定は無く、例えば原料 1 g に対して 5 ml ~ 40 ml 用いることができる。反応温度は特に限定はないが、通常  $-78^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$ 、好ましくは  $-78^{\circ}C$  で反応させる。また、反応時間は原料の消失を目安に適宜調節することができるが、通常 1 時間 ~ 5 時間である。

一方、式 (5-3) において  $R^9$  が臭素原子である場合には、不活性溶媒中、ジブチルボロントリフラート及びジイソプロピルエチルアミンで処理した後、臭素化剤として *N*-ブROMOSクシンイミドを用いてブROMO化することができる。この場合、好ましくは  $R^8$  はベンジル基又はイソプロピル基を表す。

ここで用いられる不活性溶媒としては特に限定は無く、例えば塩化メチレン等を用いることができる。不活性溶媒の量は原料が溶解すれば特に限定は無く、例えば原料 1 g に対して 10 ml ~ 50 ml 用いることができる。反応温度は特に限定はないが、通常  $-78^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$ 、好ましくは  $-78^{\circ}C$  で反応させる。また、反応時間は原料の消失を目安に適宜調節することができるが、通常 1 時間 ~ 5 時間である。

## 【0079】

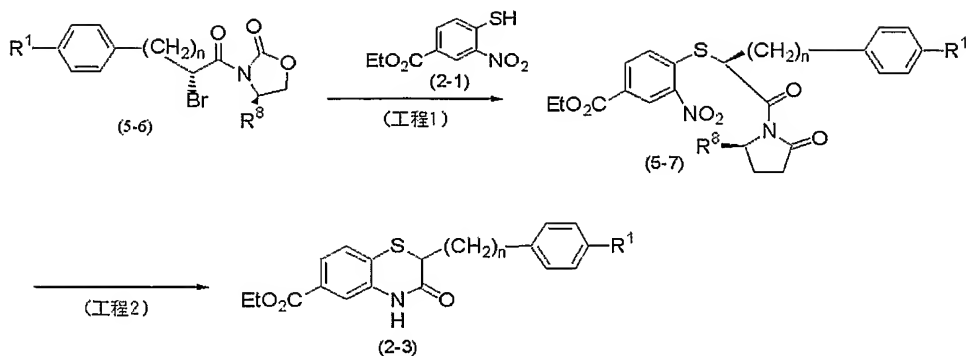
工程 3 において、式 (5-4) の化合物を金属アルコキシドで処理することにより式 (5-5) の化合物を得ることができる。例えば、 $R^{2''}$  がメチル基の場合、メタノール中ナトリウムメトキシド又はカリウムメトキシド等を用いることができる。

## 【0080】

また、式 (5-4) の化合物において  $R^9$  が臭素原子の場合、以下の反応式により、式 (1) で表される化合物の製造中間体であるベンゾチアジン化合物を得ることもできる。

## 【0081】

## 【化 27】



(式中、 $n$ 、 $R^1$  及び  $R^8$  は前記と同義である。)

すなわち、工程 1 及び工程 2 については前記製造法 2 における工程 1 及び工程 2 と同様にして実施することができる。

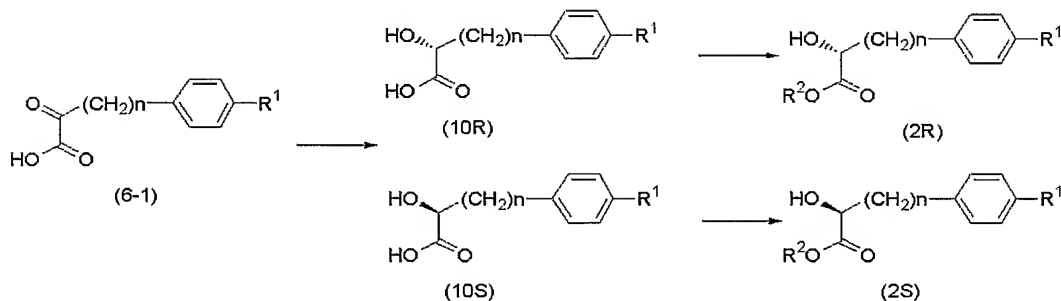
## 【0082】

## 製造法 6

また、式 (2) で表される化合物の光学活性体は、例えば Tetrahedron Lett., 39, 5501 (1998) に記載の以下の方法で製造することができる。すなわち、式 (6-1) で表される化合物を (+) もしくは (-) のジイソピノカンフェイルボランクロリド (DIP-Cl) 等の光学活性還元剤で処理した後、硫酸等の酸の存在下にアルコールと反応させてカルボキシ基をエステル化することによって製造することができる。

## 【0083】

## 【化 28】



(式中、 $n$ 、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同義である)

具体的には、式 (6-1) の化合物を (+) -ジイソピノカンフェイルボランクロリドで処理することにより、式 (10S) の (S) 体が製造可能であり、(-) -ジイソピノカンフェイルボランクロリドで処理することにより、式 (10R) の (R) 体が製造可能である。

また、式 (10R) もしくは式 (10S) の化合物は、これらの化合物のラセミ体より、光学活性な塩基 (例えば  $\alpha$ -フェネチルアミンもしくは  $\alpha$ -トリルエチルアミン等が挙げられる。) を用いた不活性溶媒中で分別再結晶を行うことによって製造することができる。分別再結晶による光学分割は前記と同様の方法で行えばよい。

式 (10R) もしくは式 (10S) の化合物は、公知の方法でエステル化することによって、式 (2R) もしくは式 (2S) で表される光学活性体等へ導くことができる。

## 【0084】

本発明の第 3 の態様は、式 (1) で表される化合物等のベンゾチアジン-3-オン化合物の製造中間体である、式 (9) で表される化合物の製造方法に関する。以下各工程について詳細に説明する。

## (工程 1)

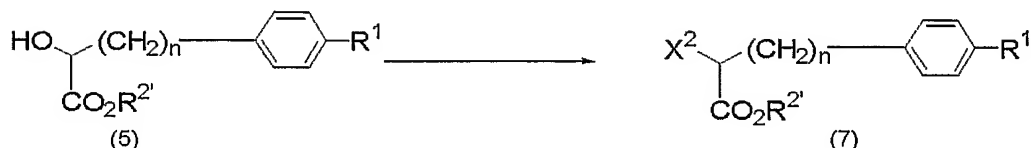
原料となる式 (5) の化合物は、前述の製造法及び本明細書実施例に記載の方法で製造することができる。

式(5)、式(7)及び式(9)において、 $n$ は好ましくは3又は4を表す。

式(7)で表される化合物は、式(5)で表される化合物から以下の方法で製造することができる。

【0085】

【化29】



(式中、 $n$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{2'}$ 及び $\text{X}^2$ は前記と同義である。)

すなわち、 $\text{X}^2$ がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合、式(5)の化合物を、不活性溶媒中、トリエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン等の有機アミン等の塩基の存在下に、トリフルオロメタンスルホン化試薬である無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることにより、式(7)の化合物を製造することができる。塩基は、通常原料1モルあたり、1.0モル～1.2モル用いることができる。

ここで不活性溶媒としては特に限定は無いが、好ましくはアセトニトリル、塩化メチレン、THF等を用いることができる。更に好ましい不活性溶媒はアセトニトリルである。不活性溶媒は原料1gに対して3ml～5ml用いることができる。反応温度は特に限定はないが、通常 $-30^\circ\text{C}$ ～ $-5^\circ\text{C}$ で反応させる。また、反応時間は原料の消失を目安に適宜調節することができるが、通常0.5時間～2時間である。

【0086】

一方、 $\text{X}^2$ が臭素原子の場合、前述の製造法1に記載された方法、すなわちトリフェニルホスフィン及び四臭化炭素を臭素化剤として用いるなどの方法で、式(7)の化合物を製造することができる。または、水酸基をLDA等の塩基及びトリメチルシリルクロリド等のシリル化剤を用いてのシリルエーテルに変換後、 $N$ -ブromoコハク酸イミド等の臭素化剤で臭素化することができる(Tetrahedron Asymmetry, 6, 1919 (1995))。

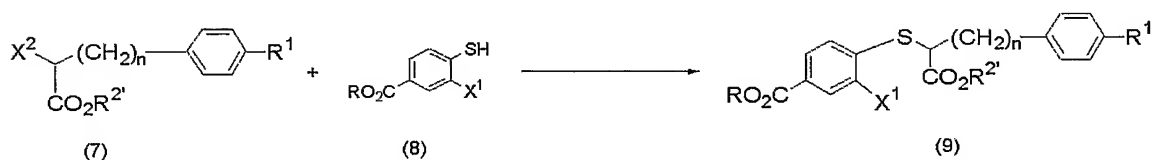
【0087】

(工程2)

式(7)の化合物と式(8)の化合物を、不活性溶媒中塩基の存在下で縮合させることにより、式(9)の化合物を製造することができる。

【0088】

【化30】



(式中、 $n$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}$ 、 $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ は前記と同義である。)

$\text{X}^2$ がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合、不活性溶媒としては、特に限定はないが、好ましくはアセトニトリル、塩化メチレン又はTHFが挙げられ、更に好ましくはTHF等が挙げられる。ここで、工程1で得られる生成物、すなわち式(7)の化合物を、単離することなく、同一系内で工程2を実施してもよい。

また、式(5)及び式(7)の化合物が光学活性体の場合、DMFやアセトニトリルを用いた場合、一部ラセミ化を生ずるが、THFを用いることにより、ラセミ化することなく、光学純度の高い式(9)の化合物を収率良く製造できることがわかった。

不活性溶媒は原料1gに対して2ml～10ml用いることができる。また、塩基としては、 $N$ -メチルモルホリンもしくはトリエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。塩基は、通常原料1モルあたり、1.0モル～1.2モル用いることができる。

また、式(8)は、通常原料1モルあたり、1.0モル～1.2モル用いることができる。

反応温度は特に限定はないが、通常 $-50^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$ で反応させ、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ の範囲で反応させる。また、反応時間は原料の消失を目安に適宜調節することができるが、通常0.5時間～2時間である。

#### 【0089】

一方、 $\text{X}^2$  が臭素原子の場合も、上記と同様の方法で式(9)の化合物を製造することができる。

式(8)の化合物は、当業者に公知の方法で製造することができ、具体的には本明細書実施例に記載の方法等が挙げられる。

#### 【0090】

本発明の第4の態様は、式(2)で表される化合物の製造中間体となる、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の光学活性体の製造方法に関する。

式(10)、式(10S)、式(10R)、式(11S)及び式(11R)において、 $n$ は好ましくは3又は4を表す。

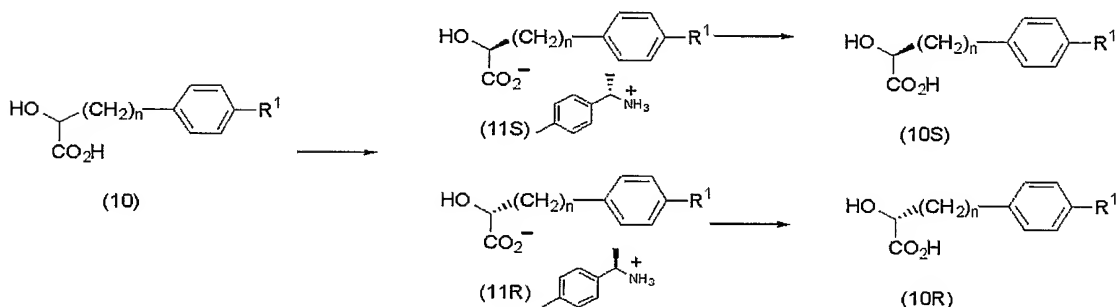
原料となる式(10)の化合物は、公知の方法又は本明細書実施例に記載の方法で製造することができる。

下記の反応式で示されるように、式(10)の化合物を不活性溶媒中、(–)- $\alpha$ -トリルエチルアミンを作用させることにより式(10S)の化合物の(–)- $\alpha$ -トリルエチルアミン塩をジアステレオ塩として単離することができ、当該ジアステレオ塩を通常の方法で酸と処理することにより、式(10S)の化合物を製造することができる。

また、式(10)の化合物を不活性溶媒中、(+)- $\alpha$ -トリルエチルアミンを作用させることにより式(10R)の化合物の(+)- $\alpha$ -トリルエチルアミン塩をジアステレオ塩として単離することができ、当該ジアステレオ塩を通常の方法で酸と処理することにより、式(10R)の化合物を製造することができる。

#### 【0091】

##### 【化31】



(式中、 $n$ および $\text{R}^1$ は前記と同義である。)

具体的には、式(10)で表される化合物の光学分割は以下の工程により、行うことができる：

- 1) 式(10)で表される化合物、及び光学活性な $\alpha$ -トリルエチルアミンを、不活性溶媒に溶解する工程、
- 2) 式(11S)又は(11R)で表されるジアステレオ塩の結晶を析出させる工程、及び
- 3) 2)で得られる結晶を単離する工程。

#### 【0092】

1)の工程で用いられる不活性溶媒は式(10)で表される化合物を溶解することができる溶媒であれば特に限定は無く、具体的にはアセトン、含水アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、又はエタノール等のアルコール類が挙げられ、好ましくは、アセトン、又は含水アセトンが挙げられる。不活性溶媒は原料1gに対して5ml～10ml用いることができる。

光学活性な $\alpha$ -トリルエチルアミンの使用量は、基質に対し約0.8～約1.5当量の範囲、好ましくは1当量が適当である。



式(10)の化合物及び光学活性な $\alpha$ -トリルエチルアミンを溶解して塩を形成させる温度としては、室温から不活性溶媒の沸点の範囲が挙げられる。通常40℃～70℃で反応させる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。

また、反応時間はすべての原料が溶解することを目安に適宜調節することができるが、通常0.5時間～2時間である。

2)の工程において、式(11S)又は式(11R)で表される $\alpha$ -トリルエチルアミン塩の結晶を析出させる方法としては特に限定は無く、当業者に公知の方法を用いることができる。例えば、溶液を静置して、当該結晶を析出させることができる。ここで析出した塩を濾取するまえに必要なに応じて冷却し、収率を向上させることができる。また、溶媒を常圧もしくは減圧下に、室温もしくは加温下で適宜留去しても良い。

3)の工程において、生成した結晶を濾別した後、必要に応じて結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の式(11S)もしくは式(11R)で表される $\alpha$ -トリルエチルアミン塩を得ることもできる。ここで高純度とは、通常90% ee以上、好ましくは95% ee以上、更に好ましくは98% ee以上であることを示す。

式(11S)もしくは式(11R)で表される $\alpha$ -トリルエチルアミン塩は、必要に応じて、塩酸、トリフルオロ酢酸もしくは硫酸等の酸を用いることにより、式(10S)または式(10R)で表される光学活性なカルボン酸化合物へと導くことができる。例えば式(11S)もしくは式(11R)で表される $\alpha$ -トリエチルアミン塩を酢酸エチル等の有機溶媒に溶解し、0.1～2Nの塩酸水溶液で抽出することにより脱塩することができる。

#### 【0093】

式(10)で表される化合物は、(+)体と(-)体が1:1存在する完全なラセミ体(0% ee)だけでなく、ある程度の光学純度を保持したものも含まれる。例えば上記製造法6に記載の方法で式(10)の化合物の光学活性体を製造し、本発明の方法を用いてより光学純度の高い光学活性体を得ることができる。

#### 【0094】

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、これらは単なる例示であって、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

以下の実施例において、室温または周囲温度は15℃から30℃を表す。非水性反応はすべて窒素雰囲気下で行われた。減圧下での濃縮は、回転蒸発器を用いたことを意味する。

得られた目的化合物は必要ならば、例えば再結晶、再沈殿、または、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、または、シリカゲルもしくは低級アルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

以下の記載において、NMRデータはppm( $\delta$ )で報告され、試料溶媒からのジウムテリウムのロック信号に対比したものである。市販の試薬はさらに精製せずに使用した。CDCl<sub>3</sub>は重クロロホルム、DMSO-d<sub>6</sub>は重ジメチルスルホキシドである。市販の試薬はさらに精製せずに使用した。NMRデータに用いられる略称は以下のとおりである。

s: シングレット

d: ダブレット  
t: トリプレット  
dd: ダブレットダブレット  
m: マルチプレット  
br: ブロード  
brs: ブロードシングレット

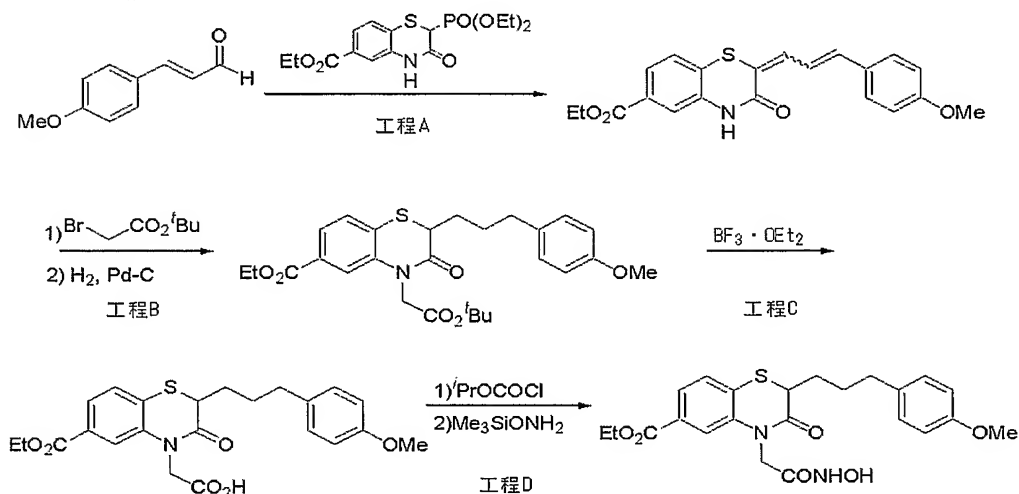
## 【実施例 1】

【0095】

エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0096】

【化 32】



## 工程 A

氷冷下、参考例 1 に記載の方法で合成した (2E)-3-(4-メトキシフェニル)アクリルアルデヒド (10 g) とエチル 2-(ジエトキシホスホリル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (21.7 g、合成方法は WO00/63197 に従った) の THF 溶液 (300 ml) に対して、水素化ナトリウム (4.65 g、含量 60%) を少しずつ加えた。ゆっくりと室温まで昇温し、一晩攪拌した。上記のアルデヒド (1.5 g) を追加して、更に 2 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル (30 ml)、ヘキサン (100 ml)、1 N 塩酸水 (50 ml)、水 (600 ml) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。固体を濾取し、減圧乾燥した。黄色固体として、エチル 2-[3-(4-メトキシフェニル)プロパー-2-エン-1-イリデン]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (22.43 g) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 

1.33(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 3.76+3.80(s, 3H), 4.30(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.92-7.08(m, 4H), 7.35-7.45(m, 2H), 7.52-7.58(m, 3H), 7.66(d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 10.90+10.95(brs, 1H).

## 工程 B

氷冷下、エチル 2-[3-(4-メトキシフェニル)プロパー-2-エン-1-イリデン]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (12.3 g) と DMF (150 ml) に、水素化ナトリウム (1.68 g、含量 60%) を少しずつ加えた。10 分後、室温にして攪拌した。4 時間後、再び氷冷下にして、ブromo酢酸 *tert*-ブチル (5.7 ml) を滴下した。1 時間後、食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。油層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、黄色油 (14.45 g) を得た。

この黄色油に 1, 4-ジオキサン (200 ml)、メタノール (200 ml)、酢酸 (10 ml)、および 10%-パラジウム-カーボン (10 g、50%含水) を加えて、室温、常圧の水素雰囲気下で攪拌した。12 時間後、固体を濾別後、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、黄色油として、エチル 4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (13.16 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.38(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(s, 9H), 1.60(m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.75-1.98(m, 2H), 2.54(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.76(s, 3H), 4.32-4.41(m, 3H), 4.82(m, 1H), 6.76-6.80(m, 2H), 7.02-7.06(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.70(m, 1H).

工程 C

氷冷下、エチル 4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (13.16 g) とジメチルスルフィド (26.3 ml) のジクロロメタン (250 ml) 溶液に対して、3-フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (26.6 ml) を滴下した。ゆっくりと室温まで昇温した後、一晚攪拌した。1N 塩酸水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。油層を 1N 塩酸水で 2 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。黄色油として、{6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-4-イル} 酢酸 (10.64 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.39(t, J=7.2Hz, 3H), 1.60(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.75-1.93(m, 2H), 2.52(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.38(q, J=7.2Hz, 2H), 4.59(m, 1H), 4.92(m, 1H), 6.76-6.80(m, 2H), 7.00-7.04(m, 2H), 7.41(d, J=8.1Hz, 1H), 7.55(m, 1H), 7.71(m, 1H). +

工程 D

-15℃で {6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-4-イル} 酢酸 (10.64 g)、N-メチルモルホリン (3.2 ml) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、クロロ蟻酸イソプロピル (2.84 ml) を滴下した。全量滴下後、25 分間攪拌し、続いて O-(トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (3.52 ml) を滴下した。3 時間後、0.5N 塩酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。油層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/3 から 1/3) で精製した。得られた黄色油にトルエンおよびヘキサンを加えて、結晶化を行った。得られた固体を濾取し、減圧濃縮した。黄色固体である、エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (8.24 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.40(t, J=7.2Hz, 3H), 1.59(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.77-1.93(m, 2H), 2.54(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.38(q, J=7.2Hz, 2H), 4.51(d, J=16.0Hz, 1H), 4.68(d, J=16.0Hz, 1H), 6.80(m, 2H), 7.04(m, 2H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.52(br, 1H), 7.73(m, 1H), 7.98(br, 1H), 9.16(br, 1H).

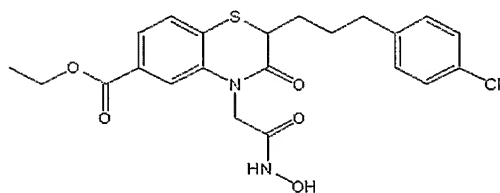
【実施例 2】

【0097】

エチル 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0098】

## 【化 3 3】



実施例 1 と同様の方法によって、エチル 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.60(m, 2H), 1.85(m, 2H), 2.56(m, 2H), 3.47(m, 1H), 4.38(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.52(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.68(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.05(m, 2H), 7.21(m, 2H), 7.40(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.76(m, 2H), 7.96(br, 1H), 8.63+9.28(br, 1H).

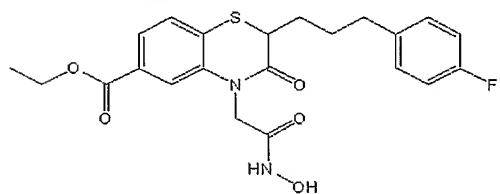
## 【実施例 3】

## 【0099】

エチル 2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

## 【0100】

## 【化 3 4】



実施例 1 と同様の方法によって、エチル 2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.56(m, 1H), 1.66(m, 1H), 1.85(m, 2H), 2.57(m, 2H), 3.47(m, 1H), 4.39(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.52(d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 4.69(d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 6.93(m, 2H), 7.07(m, 2H), 7.41(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50(br, 1H), 7.73(m, 1H), 7.98(br, 1H), 9.27(br, 1H).

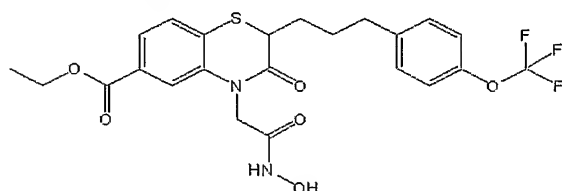
## 【実施例 4】

## 【0101】

エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメトキシ)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

## 【0102】

## 【化 3 5】



実施例 1 と同様の方法によって、エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメトキシ)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.61(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.84(m, 2H), 2.60(m, 2H), 3.49(m, 1H), 4.39(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.52(d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 1H), 4.70(d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 1H), 7.08-7.16(m, 4H), 7.41(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.73(m, 2H), 7.99(br, 1H), 9.21(br, 1H).

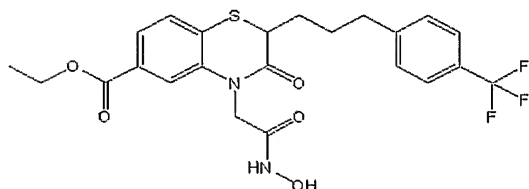
## 【実施例 5】

【0103】

エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメチル)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0104】

【化36】



実施例 1 と同様の方法によって、エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメチル)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.31(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.45(m, 1H), 1.71(m, 3H), 2.65(m, 2H), 3.76(m, 1H), 4.30(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.37(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.58(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38(m, 2H), 7.52-7.61(m, 5H), 9.04+9.44(s, 1H), 10.39+10.84(s, 1H).

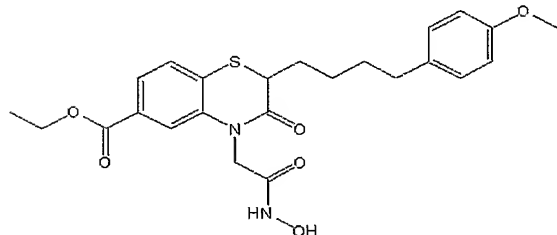
## 【実施例 6】

【0105】

エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0106】

【化37】



実施例 1 と同様の方法によって、エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.31(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.35-1.54(m, 5H), 1.73(m, 1H), 2.44(m, 2H), 3.63-3.72(m, 4H), 4.31(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.41(d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 4.55(d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 6.80(m, 2H), 7.05(m, 2H), 7.55(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.64(m, 2H), 9.04+9.43(s, 1H), 10.38+10.83(s, 1H).

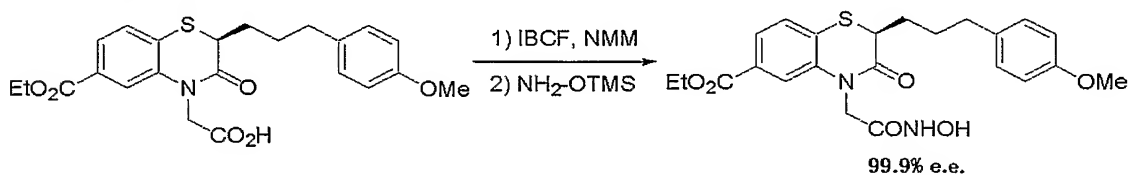
## 【実施例 7】

【0107】

(一) エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0108】

【化38】



{(2S)-6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-2,3-

ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジン-4-イル}酢酸(参考例11の化合物)(2.06g)をTHF(40ml)に溶解し、クロロギ酸イソブチル(0.72ml)、N-メチルモルホリン(0.51ml)を-20℃で加え、-10~-20℃で30分攪拌した。O-(トリメチルシリル)ヒドロキシアミン(0.87ml)を加えた後に室温まで昇温し1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶することによって、(一)エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート(1.69g、99.9%e.e.)を得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。[カラム: AD-H(ダイセル社、CHIRALCEL); 検出波長(UV): 254nm; 流速: 1.0ml/min; 移動相: n-ヘキサン/イソプロピルアルコール/TFA=80/20/0.1]

融点: 143.5~144.5℃

$[\alpha]_D^{20} = -85.3^\circ$  (c: 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40(t, J=7.2Hz, 3H), 1.59(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.77-1.93(m, 2H), 2.54(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.38(q, J=7.2Hz, 2H), 4.51(d, J=16.0Hz, 1H), 4.68(d, J=16.0Hz, 1H), 6.80(m, 2H), 7.04(m, 2H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.52(br, 1H), 7.73(m, 1H), 7.98(br, 1H), 9.16(br, 1H).

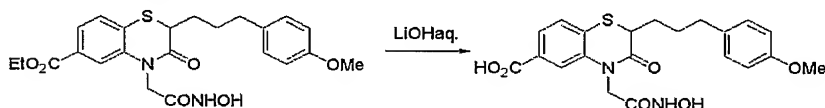
#### 【実施例8】

##### 【0109】

4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

##### 【0110】

##### 【化39】



実施例1記載の化合物(0.51g)にTHF(10ml)と水(10ml)を加えた。これを氷冷後、0.5N水酸化リチウム水溶液(4.4ml)をゆっくりと滴下した。室温までゆっくりと昇温し、一晩攪拌した。氷冷した1N塩酸水および酢酸エチルを加えて、抽出した。油層を1N塩酸水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣にクロロホルムを加えて、4日放置後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥した。白色固体として、4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸(325mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$

1.43(m, 1H), 1.66(m, 3H), 2.45(m, 2H), 3.69(s, 3H), 4.38(d, J=16.8Hz, 1H), 4.54(d, J=16.8Hz, 1H), 6.80(m, 2H), 7.05(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.58-7.60(m, 2H), 9.02+9.43(s, 1H), 10.36+10.81(s, 1H), 13.20(brs, 1H).

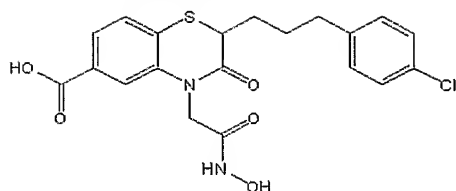
#### 【実施例9】

##### 【0111】

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

##### 【0112】

## 【化 40】



実施例 8 に記載の方法と類似の方法によって、2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

1.45(m, 1H), 1.68(m, 3H), 2.54(m, 2H), 3.73(m, 1H), 4.38(d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 2H), 4.56(d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 1H), 7.18(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.51(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.61(m, 2H), 9.03+9.43(s, 1H), 10.37+10.82(s, 1H), 13.17(br, 1H).

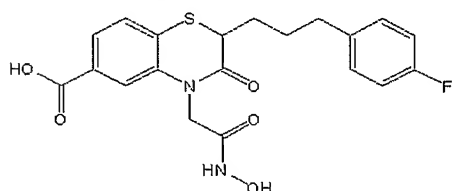
## 【実施例 10】

## 【0113】

2-[3-(4-フロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

## 【0114】

## 【化 41】



実施例 8 に記載の方法と類似の方法によって、2-[3-(4-フロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

1.45(m, 1H), 1.67(m, 3H), 2.54(m, 2H), 3.73(m, 1H), 4.38(d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 2H), 4.55(d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 7.06(m, 2H), 7.18(m, 2H), 7.51(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59(m, 2H), 9.03+9.43(s, 1H), 10.37+10.82(s, 1H), 13.17(br, 1H).

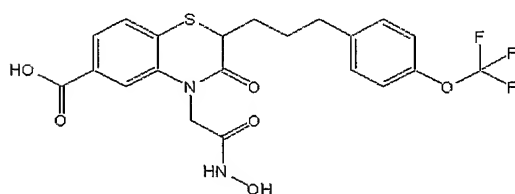
## 【実施例 11】

## 【0115】

4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメトキシ)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

## 【0116】

## 【化 42】



実施例 8 に記載の方法と類似の方法によって、4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメトキシ)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

1.47(m, 1H), 1.70(m, 3H), 2.59(m, 2H), 3.75(m, 1H), 4.39(d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 4.56(d,  $J=16$

.8Hz, 1H), 7.22(m, 2H), 7.28(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.59(m, 2H), 9.63+9.43(s, 1H), 10.37+10.82(s, 1H), 13.12(br, 1H).

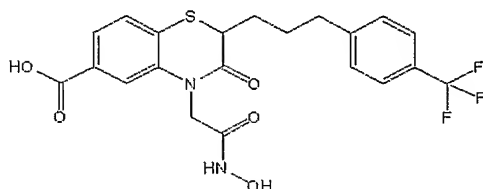
【実施例 12】

【0117】

4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメチル)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

【0118】

【化43】



実施例 8 に記載の方法と類似の方法によって、4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメチル)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1.47(m, 1H), 1.72(m, 3H), 2.64(m, 2H), 3.76(m, 1H), 4.38(d, J=16.8Hz, 1H), 4.56(d, J=16.8Hz, 1H), 7.49(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.58-7.61(m, 3H), 9.03+9.44(s, 1H), 10.37+10.82(s, 1H), 13.13(br, 1H).

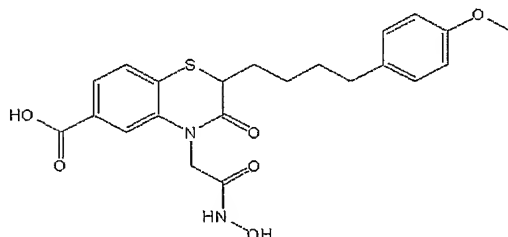
【実施例 13】

【0119】

4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

【0120】

【化44】



実施例 8 に記載の方法と類似の方法によって、4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1.35-1.56(m, 5H), 1.75(m, 1H), 2.45(m, 2H), 3.68(m, 1H), 3.70(s, 3H), 4.41(d, J=16.8Hz, 1H), 4.53(d, J=16.8Hz, 1H), 6.80(m, 2H), 7.05(m, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H), 7.58-7.62(m, 2H), 9.03+9.43(s, 1H), 10.36+10.81(s, 1H), 13.06(br, 1H).

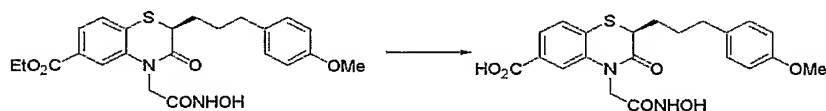
【実施例 14】

【0121】

(一) 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

【0122】

【化45】





実施例 7 に記載の化合物 (0.51 g) を、0.1 M リン酸二水素ナトリウム水溶液に N-メチルグルカミンを加えて pH 8.0 に調製した溶液に加え、40℃で攪拌した。豚の肝臓のエステラーゼ (250 mg) を加え、40℃で 8 時間、さらに室温で 4 日間攪拌した。濾過後、濾液に硫酸水素カリウム (13.0 g) を加え、酢酸エチルで抽出した。油層を 5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣に THF およびジイソプロピルエーテルを加え、結晶化させ、固体を濾取し、減圧乾燥した。白色固体である (−) −4−[2−(ヒドロキシアミノ)−2−オキソエチル]−2−[3−(4−メトキシフェニル)プロピル]−3−オキソ−3,4−ジヒドロ−2H−1,4−ベンゾチアジン−6−カルボン酸 (376 mg, 99% e.e.) を得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。[カラム: AS-RH (ダイセル社、Chiralcel); 検出波長 (UV): 254 nm; 流速: 1.0 ml/min; 移動相: アセトニトリル/0.2 M リン酸緩衝液 (pH 2) = 25/75]

$[\alpha]_D^{18} = -92.1^\circ$  (c: 0.1, EtOH)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

1.43(m, 1H), 1.66(m, 3H), 2.45(m, 2H), 3.69(s, 3H), 4.38(d, J=16.8Hz, 1H), 4.54(d, J=16.8Hz, 1H), 6.80(m, 2H), 7.05(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.58–7.60(m, 2H), 9.02+9.43(s, 1H), 10.36+10.81(s, 1H), 13.20(brs, 1H).

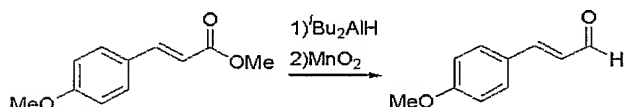
【実施例 15】

【0123】

参考例 1: (2E) − 3 − (4 − メトキシフェニル) アクリルアルデヒド

【0124】

【化 46】



氷冷下のメチル (2E) − 3 − (4 − メトキシフェニル) アクリラート (18 g) の THF (150 ml) 溶液に対して、ジイソブチル水素化アルミニウムのヘキサン溶液 (0.95 モル濃度、200 ml) を滴下した。これをゆっくりと室温まで昇温した後、氷冷した塩酸水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、油層を 1N 塩酸水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。白色固体 (13.67 g) を得た。

続いて、この白色固体 (7.67 g) をクロロホルム (200 ml) 溶液に、二酸化マンガ (38.4 g) を加えて、室温で一晩攪拌した。セライトで固体を濾別しクロロホルムで洗浄した後、濾液を減圧濃縮した。白色固体 (6 g) についても同様に実施した。これらを合わせて、黄色固体として、(2E) − 3 − (4 − メトキシフェニル) アクリルアルデヒド (13.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.86(s, 3H), 6.61(dd, J=15.8, 7.8Hz, 1H), 6.95(d, J=8.6Hz, 2H), 7.43(d, J=15.9Hz, 1H), 7.53(d, J=8.6Hz, 2H), 9.65(d, J=7.7Hz, 1H).

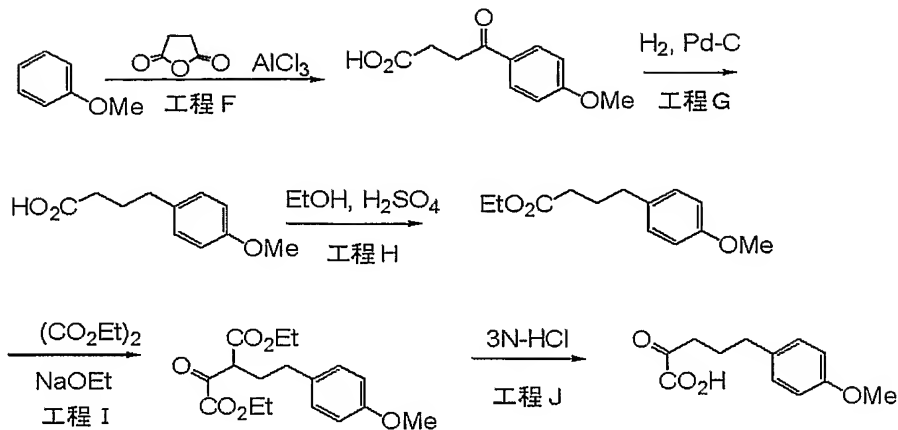
【実施例 16】

【0125】

参考例 2: (2R) − 2 − ヒドロキシ − 5 − (4 − メトキシフェニル) ペンタン酸

【0126】

## 【化 47】



## 工程 F

塩化アルミニウム (185.6 g) に塩化メチレン (300 ml) を加え、0℃でアニソール (100 ml) を滴下した。無水コハク酸 (100 g) を5回に分けて加え、室温まで昇温し、3時間攪拌した。反応溶液を4N塩酸水 (2 L)、酢酸エチル (1 L) に氷冷下で加え、析出した結晶を濾取、乾燥して白色固体として、4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブタン酸 (160 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

2.56(t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.18(t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.84(s, 3H), 7.02-7.07(m, 2H), 7.94-7.98(m, 2H), 12.14(brs, 1H).

## 工程 G

4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブタン酸 (40 g) を酢酸 (100 ml)、THF (100 ml) の混合溶媒に加え (不溶)、10%パラジウム-カーボン (50% w/w) (4 g) を加えて水素雰囲気下 (0.4 MPa) で9時間攪拌した。セライト濾過して触媒を除去し、トルエンを加えて溶媒を減圧留去することによって、4-(4-メトキシフェニル)ブタン酸を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.89(m, 2H), 2.32(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.58(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 3.73(s, 3H), 6.78-6.82(m, 2H), 7.03-7.08(m, 2H), 10.96(brs, 1H).

## 工程 H

4-(4-メトキシフェニル)ブタン酸 (200 g) をエタノール (400 ml) に加え、濃硫酸 (4 ml) を加えた後、1時間加熱還流した。溶媒をおよそ1/2まで減圧留去し、反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチル (1 L) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって、4-(4-メトキシフェニル)ブタン酸エチルエステルを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.24(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.92(m, 2H), 2.30(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.59(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 3.78(s, 3H), 4.13(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.80-6.84(m, 2H), 7.07-7.12(m, 2H).

## 工程 I

氷冷下、4-(4-メトキシフェニル)ブタン酸エチルエステル (200.1 g)、シュウ酸ジエチル (407 ml) に、予め調製した NaOEt (184 g) のエタノール (940 ml) 溶液を滴下した。50℃で10時間攪拌し、溶液を氷冷した3N塩酸水 (1.8 L) に注いだ。酢酸エチル (600 ml x 3回) で抽出し、溶媒を減圧留去した後に分相してくる褐色の有機層を集めた。有機層から析出してくる結晶を濾別し、ヘキサン/酢酸エチル=10/2で洗浄した。洗浄液と最初の有機層とを合一し、溶媒を減圧留去したものを次工程で使用した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.25(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.36(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 2.16-2.28(m, 2H), 2.59-2.67(m, 2H), 3.89

(s, 3H), 4.00(t, J=6.9Hz, 1H), 4.19(q, J=7.1Hz, 2H), 4.32(q, J=7.1Hz, 2H), 6.80-6.84(m, 2H), 7.07-7.12(m, 2H).

#### 工程 J

上記の生成物 (403 g) を 1, 4-ジオキサン (675 ml) に溶解し、3 N 塩酸水 (1100 ml) を加えて、23 時間加熱還流した。室温まで冷却し、静置して分相させた有機層と、水層からの酢酸エチル (500 ml) 抽出液を集め、溶媒を減圧留去した。2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 9 に調整して析出した固形物を濾取し、水洗した。回収した固体に 3 N 塩酸水を加え pH 2 に調整した後に沈殿を濾取し、水洗後乾燥させることによって褐色固体として、5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソペンタン酸 (144.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.96(m, 2H), 2.62(t, J=7.4Hz, 2H), 2.93(t, J=7.2Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 6.82-6.86(m, 2H), 7.05-7.12(m, 2H), 8.02(brs, 1H).

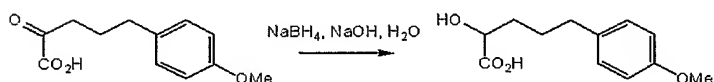
#### 【実施例 17】

【0127】

参考例 3: 2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸

【0128】

【化 48】



5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソペンタン酸 (66.6 g) (参考例 2 の化合物) に水酸化ナトリウム (24.0 g) と水 (450 ml) を加え、水冷した。このスラリーに水素化ホウ素ナトリウム (3.99 g) を分割して加えると、反応液は一旦清澄になった。2 時間攪拌後、3 N 塩酸水 (300 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml x 2 回) で抽出した。有機層を水 (100 ml x 3 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって、2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 (63.4 g) の粗生成物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67-1.80(m, 3H), 1.83-1.90(m, 1H), 2.62(m, 2H), 3.79(s, 3H), 4.28(m, 1H), 6.82(m, 2H), 7.10(m, 2H).

#### 【実施例 18】

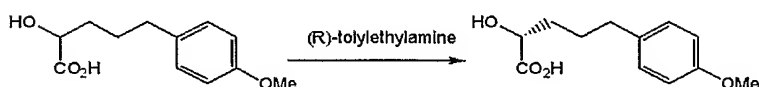
【0129】

参考例 4

(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸

【0130】

【化 49】



参考例 3 に記載の化合物 (2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸) (1.0 g) をアセトン (10 ml) に溶解後、(+)-トリルエチルアミン (0.6 g) を加えて加熱還流して完全に溶解させた。室温で結晶を析出させ、粗結晶を濾取した。得られた粗結晶を再度、アセトン (10 ml) に懸濁後、還流から徐冷して得られた結晶を濾取して、(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸の(+)-トリルエチルアミン塩 (0.59 g, 98% e. e.) を得た。得られた白色結晶に、1 N 塩酸水 (20 ml) を加えて室温で攪拌し、沈殿を濾取し、乾燥することによって白色固体として、(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 (0.36 g) を 98% e. e. の光学純度で得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件: カラム=OJ-H (ダイセル社, Chiralcel); 検出波長 (UV)=276 nm; 流速: 1.0 ml/min; 移動相=n-ヘキサン/エ

タノール/TFA (90/10/0.2)]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66-1.92(m, 4H), 2.61(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.26(m, 1H), 6.80-6.85(m, 2H), 7.03-7.12(m, 2H).

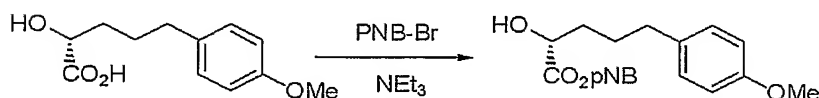
【実施例 19】

【0131】

参考例 5: 4-ニトロベンジル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノエート

【0132】

【化50】



98% e.e.

98% e.e.

参考例 4 に記載の化合物 (4.21 g, 98% e. e.) を DMF (40 ml) に溶解し、氷冷下、p-ニトロベンジルブロミド (4.06 g)、トリエチルアミン (3.2 ml) を加えて 5 分間攪拌後、室温まで昇温し、2 時間攪拌した。

反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除いて、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、4-ニトロベンジル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノエート (5.43 g, 98% e. e.) を得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件: カラム=AD-RH (ダイセル社、Chiralcel); 検出波長 (UV)=254 nm; 流速: 1.0 ml/min; 移動相=アセトニトリル/水 (50/50)]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.90(m, 4H), 2.56(m, 2H), 2.68(d, J=5.8Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 4.29(m, 1H), 5.25(d, J=13.2Hz, 1H), 5.30(d, J=13.2Hz, 1H), 6.79-6.83(m, 2H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.47(d, J=8.8Hz, 2H), 8.19-8.24(m, 2H).

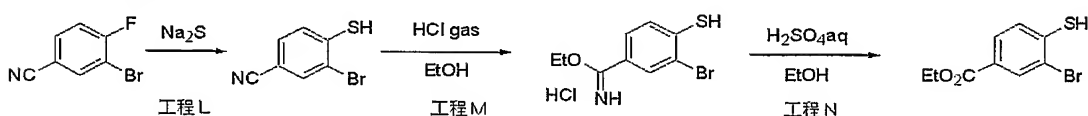
【実施例 20】

【0133】

参考例 6: エチル 3-ブロモ-4-メルカプトベンゾエート

【0134】

【化51】



工程 L

3-ブロモ-4-フルオロベンズニトリル (100 g) をジメチルホルムアミド (DMF) (500 ml) に溶かし、0℃で硫化ナトリウム 9 水和物 (132 g) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を氷水 (1 L) に加え不溶物を濾別後、濾液を氷冷下 1N 塩酸水 (700 ml) に加え、析出物を濾取した。得られた結晶をヘキサン/ジイソプロピルエーテルおよび水で洗浄後乾燥し、淡黄色固体として、3-ブロモ-4-メルカプトベンズニトリル (95.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400M, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.72(s, 2H), 8.14(s, 1H).

工程 M

3-ブロモ-4-メルカプトベンズニトリル (10 g) をトルエン (50 ml) とクロロホルム (80 ml) に溶かし、エタノール (3.0 ml) を加えて -10℃に冷却した。バブラーを通じて塩酸ガスを 10 分間吹き込み、同温度で 30 分間攪拌を行った。冷蔵庫で 60 時間静置後、反応終了を HPLC (ODS-A212) で確認し、バブラーを通じて乾燥窒素を 20 分間吹き込み、塩酸ガスを留去した。析出物を濾取し、トルエン/クロロホルムで洗浄後乾燥し、淡黄色固体として、エチル 3-ブロモ-4-メルカプトベ

ンゼンカルボキシイミダアート (13.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400M、DMSO- $d_6$ )  $\delta$

1.47(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 4.59(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.83-7.90(m, 2H), 7.92-7.88(m, 2H), 8.32(s, 2H).

#### 工程 N

エチル 3-ブロモ-4-メルカプトベンゼンカルボキシイミダアート (3.00 g) をエタノール (100 ml) に溶かし、0℃で水 (10 ml) 続いて濃硫酸 (10 ml) を滴下し、室温で一晩攪拌を行った。反応系中に亜鉛 (1 g) を加え、室温で2時間攪拌することによりモノマーへ誘導する。そして、セライト濾過で亜鉛粉を除去後、エタノールを減圧下で留去し、酢酸エチルで抽出後、有機層を水洗する (x 4)。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、淡黄色固体のエチル 3-ブロモ-4-メルカプトベンゾアート (2.58 g) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (400M、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.39(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 4.20(s, 1H), 4.36(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 7.38(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.82(dd,  $J=8.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.18(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H).

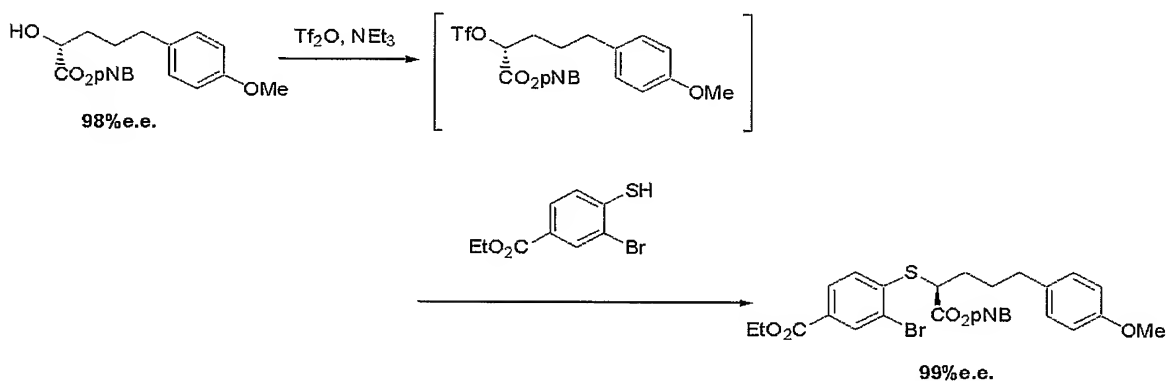
#### 【実施例 21】

【0135】

参考例 7: {(2S)-6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジン-4-イル} 酢酸

【0136】

【化 52】



参考例 5 に記載の 4-ニトロベンジル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート (5.43 g) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、-30~-20℃で無水トリフルオロ酢酸 (5.1 ml) 続いてトリエチルアミン (4.2 ml) を加え、室温まで自然昇温させた。30分後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去し、残渣をアセトニトリル (20 ml) 溶解した。氷冷下で、参考例 6 に記載の化合物 (エチル 3-ブロモ-4-メルカプトベンゾアート (4.14 g、15.7 mmol))、続いてピリジン (1.28 ml、15.7 mmol) を加え 15 分後に室温まで昇温した。1 時間後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することによって、エチル 3-ブロモ-4-[(1S)-4-(4-メトキシフェニル)-1-[(4-ニトロベンジル)オキシ]カルボニル]ブチル]チオ]ベンゾアート (6.89 g) を 99% e. e. で得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件: カラム=OJ-R (ダイセル社、Chiralcel) ; 検出波長 (UV) = 254 nm ; 流速: 1.0 ml/min ; 移動相=アセトニトリル/水 (68/32) 〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.39(t, J=7.1Hz, 3H), 1.65-1.87(m, 2H), 1.93(m, 1H), 2.05(m, 1H), 2.61(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.95(t, J=6.9Hz, 1H), 4.37(q, J=7.1Hz, 2H), 5.17(d, J=2.2Hz, 2H), 6.79-6.83(m, 2H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.30-7.38(m, 3H), 7.78(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 8.10-8.18(m, 3H).

## 【実施例 22】

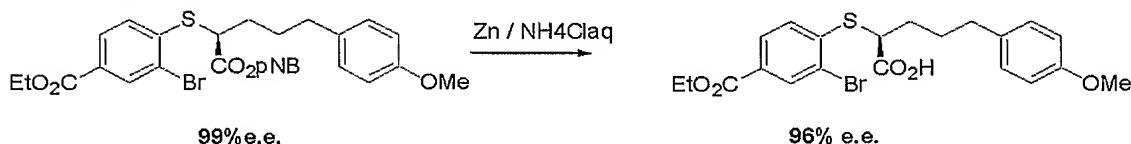
【0137】

## 参考例 8

(2S)-2- { [2-ブromo-4-(エトキシカルボニル) フェニル] チオ } -5-(4-メトキシフェニル) ペンタン酸

【0138】

【化 53】



亜鉛 (3.73 g) と塩化アンモニウム (3.69 g) を水 (34.5 ml) に加え、これに参考例 7 の化合物 (6.89 g、99% e. e.) の THF (30 ml) 溶液を氷冷下、滴下した。滴下終了後、室温まで昇温し、6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、セライト濾過し、有機層を 1 N 塩酸水、飽和食塩水で洗浄と、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去することによって得た、(2S)-2- { [2-ブromo-4-(エトキシカルボニル) フェニル] チオ } -5-(4-メトキシフェニル) ペンタン酸 (96% e. e.) を次工程で使用した。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件：カラム=AD-H (ダイセル社、Chiralcel)；検出波長 (UV)=254 nm；流速：1.0 ml/min；移動相=n-ヘキサン/イソプロピルアルコール/TF A (90/10/0.1)〕

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38(t, J=7.1Hz, 3H), 1.75-1.96(m, 3H), 2.03(m, 1H), 2.62(t, J=7.3 Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 3.85(t, J=7.1Hz, 1H), 4.37(q, J=7.1Hz, 2H), 6.79-6.83(m, 2H), 7.08-7.10(m, 2H), 7.41(d, J=8.3Hz, 1H), 7.90(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 8.18(d, J=1.8Hz, 1H).

## 【実施例 23】

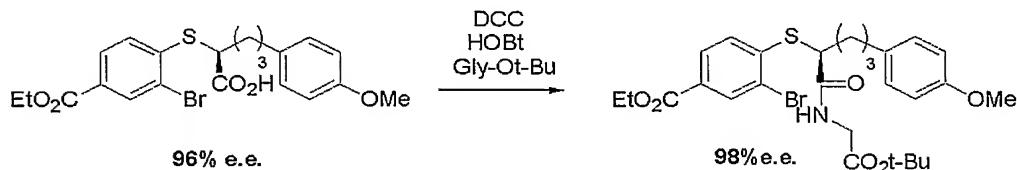
【0139】

## 参考例 9

エチル 3-ブromo-4-( { (1S)-4-(4-メトキシフェニル)-1- [ (t-ブトキシカルボニルメチルアミノ) カルボニル ] ブチル } チオ ) ベンゾアート

【0140】

【化 54】



(2S)-2- { [2-ブromo-4-(エトキシカルボニル) フェニル] チオ } -5-(4-メトキシフェニル) ペンタン酸 (参考例 8 の化合物) (96% e. e.) のジクロロメタン (56.4 ml) 溶液に、-5℃でグリシン t-ブチルエステル塩酸塩 (2.03 g)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (2.5 g) を加え、N-メチルモルホリン (1.26 ml) を滴下した。同温度で 1.5 時間攪拌後、水を加えてセライト濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することによって、エチル 3-ブromo-4-( { (1S)-4-(4-メトキシフェニル)-1- [ (t-ブトキシカルボニルメチルアミノ) カルボニル ] ブチル } チオ ) ベンゾアート (4.83 g、98% e. e.) を得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件：カラム=A

D-H (ダイセル社、Chiralcel) ; 検出波長 (UV) = 254 nm ; 流速: 1.0 ml/min ; 移動相 = n-ヘキサン / イソプロピルアルコール / TFA (90 / 10 / 0.1) ]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.42 (s, 9H), 1.79-1.98 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.62 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.77 (dd,  $J=18.2, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (dd,  $J=18.2, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.36 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (dd,  $J=8.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H).

#### 【実施例 24】

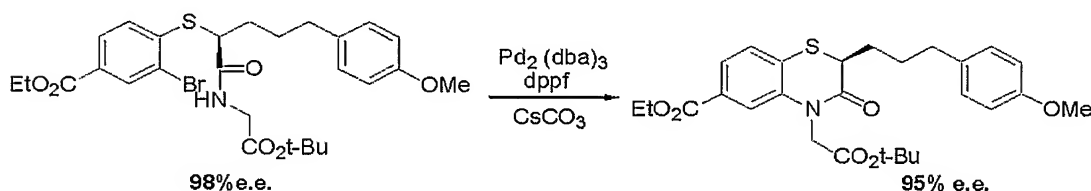
【0141】

参考例 10

エチル (2S)-4-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0142】

【化55】



参考例 9 の化合物 (4.83 g、98% e. e.) をトルエン (161 ml) に溶解し、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (DPPF、889 mg)、炭酸セシウム (2.61 g) を加え、窒素置換後、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、366 mg) を加えて 120℃ で攪拌した。5 時間後、室温まで冷却し、セライト濾過した。濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製することによって、エチル (2S)-4-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (2.37 g、95% e. e.) を得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。[光学純度分析条件: カラム = OD-RH (ダイセル社、Chiralcel) ; 検出波長 (UV) = 254 nm ; 流速: 1.0 ml/min ; 移動相 = アセトニトリル / 水 (60 / 40) ]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.49 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.75-1.98 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.32-4.41 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (m, 1H).

#### 【実施例 25】

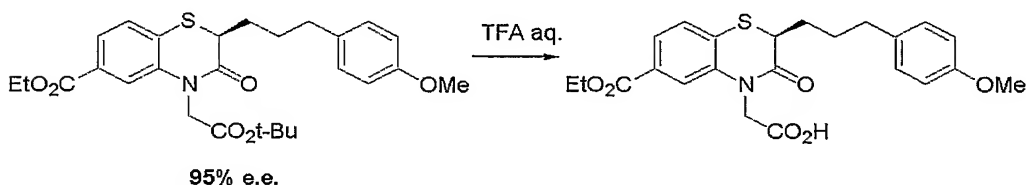
【0143】

参考例 11

{(2S)-6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジン-4-イル} 酢酸

【0144】

【化56】



参考例 10 の化合物 (2.57 g、95% e. e.) を TFA (25 ml) 溶液に氷冷下で水 (6.25 ml) を加えた。5 分後室温まで昇温し 1.5 時間攪拌した。反応液にトル

エン (60 ml) を加えて減圧留去し残渣にトルエンと水を加えて二層分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去することによって、{(2S)-6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジン-4-イル}酢酸 (2.06 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.60(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.75-1.93(m, 2H), 2.52(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.38(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.59(m, 1H), 4.92(m, 1H), 6.76-6.80(m, 2H), 7.00-7.04(m, 2H), 7.41(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.55(m, 1H), 7.71(m, 1H).

【実施例 26】

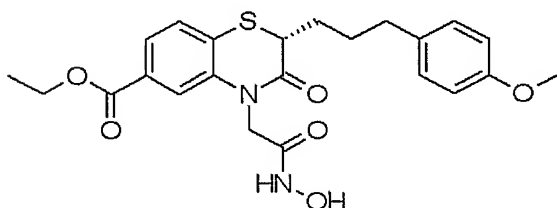
【0145】

参考例 12

(+)-エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0146】

【化57】



4-ニトロベンジル (2S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアールを用いて、実施例 7 に記載の方法と同様の方法によって、(+)-エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを 99.9% e. e. で合成した。光学純度は実施例 7 に記載の方法で決定した。 $[\alpha]_D^{20} = +86.1^\circ$  ( $c: 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.59(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.77-1.93(m, 2H), 2.54(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.38(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.51(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.68(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.80(m, 2H), 7.04(m, 2H), 7.41(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52(br, 1H), 7.73(m, 1H), 7.98(br, 1H), 9.16(br, 1H).

【実施例 27】

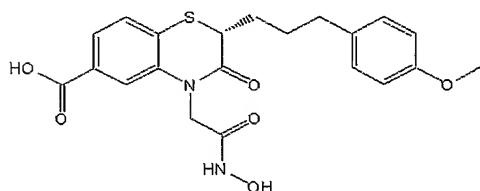
【0147】

参考例 13

(+)-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

【0148】

【化58】



参考例 12 に記載の化合物を用いて、実施例 14 に記載の方法と類似の方法によって、(+)-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (99% e. e.) を得た。光学純度は実施例 14 に記載の方法で決定した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$



1.43(m, 1H), 1.66(m, 3H), 2.45(m, 2H), 3.69(s, 3H), 4.38(d, J=16.8Hz, 1H), 4.54(d, J=16.8Hz, 1H), 6.80(m, 2H), 7.05(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.58-7.60(m, 2H), 9.02+9.43(s, 1H), 10.36+10.81(s, 1H), 13.20(brs, 1H).

## 【実施例 28】

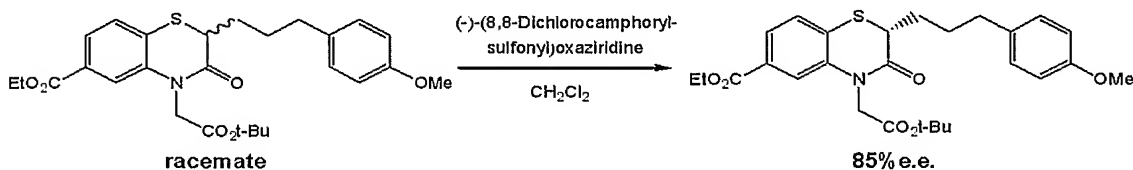
【0149】

参考例 14

エチル (2R)-4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0150】

【化59】



実施例 1 工程 B に記載の化合物 (62 mg) を塩化メチレン (2.5 ml) に溶かし、(-)-(8,8-ジクロロカンフォニルスルホニル)オキサジリジン (37 mg) を加え、室温で 10 日間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して、淡黄色油状として、エチル (2R)-4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (15 mg、85% e. e.) を得た。光学純度は参考例 10 に記載の方法によって決定した。

## 【実施例 29】

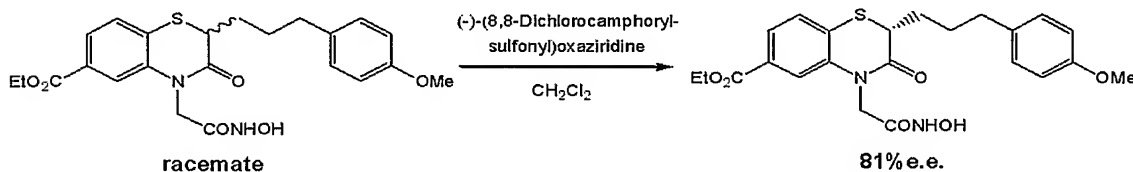
【0151】

参考例 15

(+)-エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0152】

【化60】



実施例 1 に記載の化合物を用いて、参考例 14 に記載の方法と同様の方法によって、参考例 12 に記載の化合物 (17%、81% e. e.) を得た。光学純度は実施例 7 に記載の方法によって決定した。

## 【実施例 30】

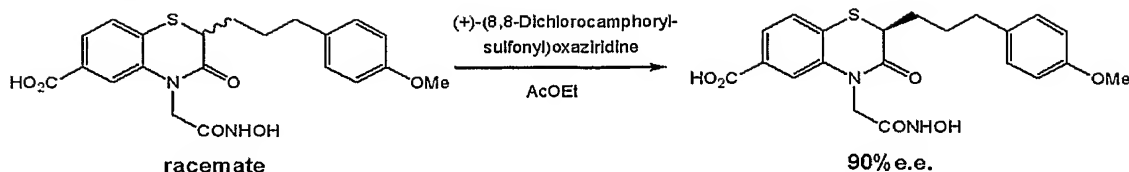
【0153】

参考例 16

(-)-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

【0154】

## 【化 6 1】



実施例 8 に記載の化合物と (+) - (8,8-ジクロロカンフォニルスルホニル) オキサジリジンおよび溶媒に酢酸エチルを用い、参考例 14 に記載の方法と同様の方法によって、実施例 14 に記載の化合物 (25%、90% e. e.) を得た。光学純度は実施例 14 に記載の方法で決定した。

## 【実施例 3 1】

## 【0155】

参考例 17

エチル (2E,4E)-5-(4-メトキシフェニル)ペンタ-2,4-ジエノアート

## 【0156】

## 【化 6 2】



NaH (2.7g、60%) をヘキサンで洗浄後、テトラヒドロフラン (100ml) を加えた。反応液を 0℃ に冷却後、ホスホノ酢酸 トリエチル (14.7ml) を滴下した。30 分後室温に上げさらに 30 分攪拌した。再度反応液を 0℃ に冷却し、参考例 1 に記載の化合物 (10g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液を滴下した。30 分後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をエタノール-ヘキサンから結晶化させ、ろ過、乾燥し、エチル (2E,4E)-5-(4-メトキシフェニル)ペンタ-2,4-ジエノアート (11.5g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.31(t, J=7.1Hz, 3H), 3.83(s, 3H), 4.22(q, J=7.1Hz, 2H), 5.94(d, J=15.2Hz, 1H), 6.75(dd, J=15.2, 10.7Hz, 1H), 6.82-6.93(m, 3H), 7.38-7.48(m, 3H).

## 【実施例 3 2】

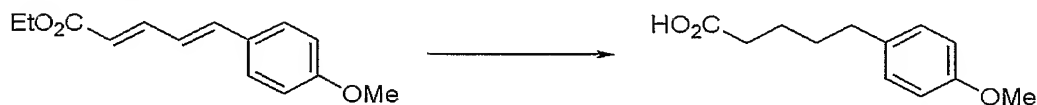
## 【0157】

参考例 18

5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸

## 【0158】

## 【化 6 3】



参考例 17 の化合物 (11.5g)、テトラヒドロフラン (150ml)、10%Pd-C (1.5g) を混ぜ、水素雰囲気下攪拌した。3 時間後、反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣にエタノール (150ml)、1N 水酸化カリウム水溶液 (50ml) を加え、70℃ で 30 分加熱攪拌した。水を加えエタノールを濃縮した後、1N 塩酸水で酸性とし、生じた沈殿をろ過、乾燥し、5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 (10.2g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.59-1.73(m, 4H), 2.35-2.41(m, 2H), 2.55-2.63(m, 2H), 3.79(s, 3H), 6.83(m, 2H), 7.09(m, 2H).

## 【実施例 3 3】

## 【0159】

参考例 19

(4R)-4-ベンジル-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0160】

【化64】



5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 (参考例 18 の化合物) (6.2g) をジクロロメタン (60ml) に溶かし、室温で塩化オキサリル (3.1ml)、DMF (1滴) を加えた。1時間後反応液を濃縮し、減圧乾燥後、テトラヒドロフラン (20ml) に溶かし、溶液Aとした。

(R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (6.4g) をテトラヒドロフラン (80ml) に溶かし、78℃に冷却後、n-ブチルリチウム (1.58M、23ml) を滴下した。1時間攪拌後、先に調整した溶液Aを滴下した。30分後0℃に昇温し、さらに30分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (300g、酢酸エチル：ヘキサン=1：3) で精製し、(4R)-4-ベンジル-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (9.0g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.63-1.79(m, 4H), 2.57-2.65(m, 2H), 2.75(dd, J=13.3, 9.6Hz, 1H), 2.88-3.04(m, 2H), 3.29(dd, J=13.3, 3.3Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 4.13-4.22(m, 2H), 4.66(m, 1H), 6.83(m, 2H), 7.11(m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.25-7.36(m, 3H).

【実施例 34】

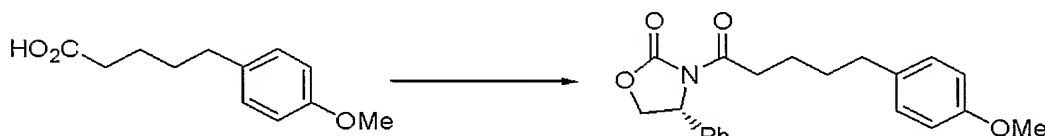
【0161】

参考例 20

(4R)-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0162】

【化65】



5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 (2g) と (R)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン (1.6g) から、参考例 19 に記載の方法と類似の方法により (4R)-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (2.6g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.55-1.70(m, 4H), 2.54(t, J=6.8Hz, 2H), 2.95(t, J=7.5Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 4.27(dd, J=8.9, 3.7Hz, 1H), 4.68(t, J=8.9Hz, 1H), 5.41(dd, 1H, J=8.9, 3.7Hz, 1H), 6.80(m, 2H), 7.05(m, 2H), 7.26(m, 5H).

【実施例 35】

【0163】

参考例 21

(4R)-4-ベンジル-3-[(2R)-2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0164】

【化66】



(4R)-4-ベンジル-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (参考例 19) (1.4 g) をジクロロメタン (25ml) に溶かし、氷冷下ジブチルボラントリフラート (1M、8.3ml)、ジイソプロピルエチルアミン (1.6ml) を加えた。30分後、反応液を-78℃に冷却し、-78℃に冷却したN-ブロモスクシンイミド (NBS) (1.1g) のジクロロメタン (25ml) 溶液にキャヌラーで滴下した。2時間後、亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、分液、抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (150 g、酢酸エチル：ヘキサン=1：4) で精製し、(4R)-4-ベンジル-3-[(2R)-2-ブromo-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (0.9 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.62-1.89(m, 2H), 2.04-2.22(m, 2H), 2.56-2.70(m, 2H), 2.79(dd, J=13.5, 9.5Hz, 1H), 3.29(dd, J=13.5, 3.3Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 4.20-4.23(m, 2H), 4.68(m, 1H), 5.63(t, J=6.8Hz, 1H), 6.83(m, 2H), 7.10(m, 2H), 7.22-7.38(m, 5H).

【実施例 36】

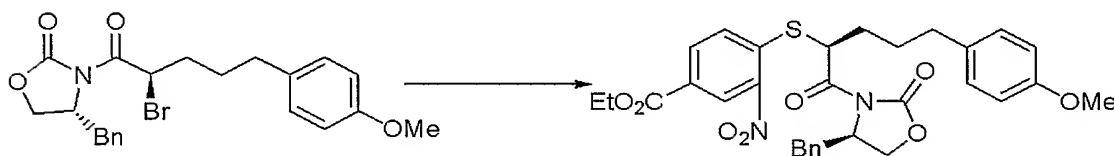
【0165】

参考例 22

エチル 4-{[(1S)-1-{[(4R)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]カルボニル}-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ}-3-ニトロベンゾアート

【0166】

【化 67】



ジエチル 4,4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾアート) (0.64g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶かし、室温でジチオスレイトール (0.24g)、N-メチルモルホリン (0.21ml) を加えた。40分後反応液を0℃に冷却し、(4R)-4-ベンジル-3-[(2R)-2-ブromo-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (参考例 21) (0.7g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液をゆっくり滴下した。2時間後、1N塩酸水 (20ml) を加えクエンチ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (150 g、酢酸エチル：ヘキサン=1：4) で精製し、エチル 4-{[(1S)-1-{[(4R)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]カルボニル}-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ}-3-ニトロベンゾアート (0.7g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.42(t, J=7.1Hz, 3H), 1.78-2.00(m, 3H), 2.19(m, 1H), 2.64(m, 1H), 2.74(dd, J=13.3, 9.7Hz, 1H), 3.30(dd, J=13.3, 3.3Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 4.19-4.30(m, 2H), 4.42(q, J=7.1Hz, 2H), 4.70(m, 1H), 5.53(t, J=7.3Hz, 1H), 6.82(m, 2H), 7.10(m, 2H), 7.19(m, 2H), 7.25-7.35(m, 3H), 7.48(d, J=8.5Hz, 1H), 8.11(dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 8.73(d, J=1.9Hz, 1H).

【実施例 37】

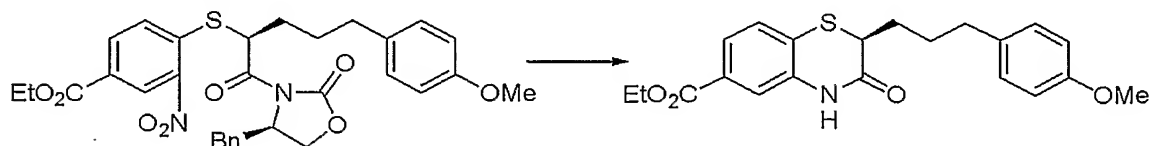
【0167】

参考例 23

エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0168】

## 【化 6 8】



エチル 4-[[[(1S)-1-[[[(4R)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]カルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ]-3-ニトロベンゾエート (参考例 2 2) (0.62g、0.11mmol)、エタノール (10ml)、酢酸 (5ml)、10%Pd-C (1.5g) を混ぜ、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40g、酢酸エチル：ヘキサン=1：3) で精製し、実施例 7 に記載のエチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート (0.2g、98.3% e.e.) を得た。

光学純度分析条件は以下のとおりである。

カラム：AD-H (ダイセル社、Chiralcel)

検出波長 (UV)：254nm

流速：1.0ml/min

移動相：n-ヘキサン/イソプロピルアルコール/TFA=80/20/0.1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.40(t, J=7.1Hz, 3H), 1.60-1.75(m, 2H), 1.80-1.98(m, 2H), 2.56(m, 2H), 3.44(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.38(q, J=7.1Hz, 2H), 6.78-6.82(m, 2H), 7.03-7.08(m, 2H), 7.35(d, J=8.1Hz, 1H), 7.55(d, J=1.5Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 8.52(s, 1H).

## 【実施例 3 8】

## 【0169】

参考例 2 4

(4R)-3-[(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

## 【0170】

## 【化 6 9】



(4R)-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (参考例 2 0) (1.0g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶かし、-78℃に冷却後、ナトリウムヘキサメチルジシラジド (1M、3.4ml) を加えた。30分後、Davis試薬 (0.9g) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を滴下した。1時間攪拌後、カンファースルホン酸 (1.5g) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を加え30分攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、分液、抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100g、酢酸エチル：ヘキサン=1：3) で精製し、(4R)-3-[(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (0.75g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.59(m, 1H), 1.75-1.92(m, 3H), 2.60(m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.35(dd, J=8.7, 3.2Hz, 1H), 4.75(t, J=8.7Hz, 1H), 5.01(dd, J=8.1, 3.2Hz, 1H), 5.38(dd, J=8.7, 3.2Hz, 1H), 6.82(m, 2H), 7.10(m, 2H), 7.26-7.42(m, 5H).

## 【実施例 3 9】

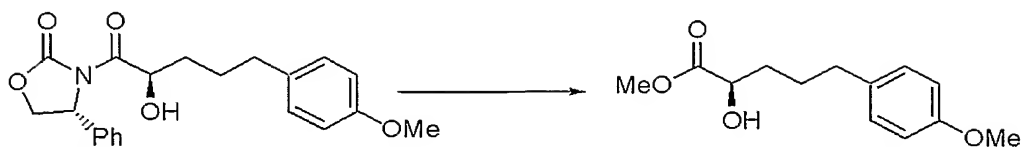
## 【0171】

参考例 2 5

メチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノエート

【0172】

【化70】



(4R)-3-[(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (参考例 24) (0.23g) をメタノール (3ml) に溶かし、氷冷下ナトリウムメトキシド (1.2Mメタノール溶液、1ml) を加えた。5分後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクエンチ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g、酢酸エチル：ヘキサン=1:3) で精製し、メチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート (0.06g、98% e.e.) を得た。

光学純度分析条件は以下のとおりである。

カラム：OD-H (ダイセル社、Chiralcel)

検出波長 (UV) : 254 nm

流速：1.0 ml/min

移動相：n-ヘキサン/イソプロピルアルコール=90/10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.60-1.87(m, 4H), 2.55-2.62(m, 2H), 2.73(br., 1H), 3.76(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.20(m, 1H), 6.80-6.84(m, 2H), 7.06-7.12(m, 2H).

【実施例 40】

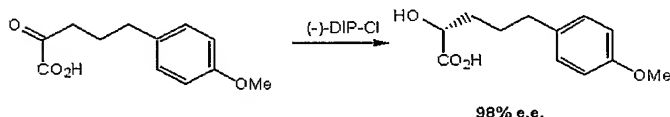
【0173】

参考例 26

(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸

【0174】

【化71】



5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソペンタン酸 (62.7 g) を THF (1 L) に溶解し、トリエチルアミン (46.8 ml) を加えた。(−)-DIP-Cl (100 g) の THF (600 ml) 溶液を −25℃ から −35℃ に維持しながら滴下した。室温まで昇温し、2時間攪拌後、水 (500 ml) を 20℃ 以下で加えた。6 N 水酸化ナトリウム水溶液 (120 ml) を加え 15 分攪拌後にジイソプロピルエーテル (300 ml) を加え、二層分離した。水層をジイソプロピルエーテル (300 ml) で 2 回洗浄した後に、6 N 塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって粗精製物を得た。アセトニトリル (640 ml) に溶解後、(+)-トリルエチルアミン (39 g) を加えて加熱還流して完全に溶解させた。室温で結晶を析出させ、濾取した。得られた結晶に 1 N 塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧流去後、残渣をジイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒 (1/1) で結晶化させることによって、(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 (29.8 g、98% e.e.) を得た。

光学純度は参考例 4 に記載の方法で決定した。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70-1.89(m, 4H), 2.60(brt, J=6.6Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 4.27-4.29(m, 1H), 6.80-6.85(m, 2H), 7.08-7.11(m, 2H).

【実施例 41】

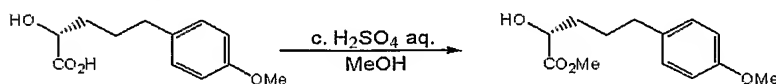
【0175】

## 参考例 27

メチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノエート

【0176】

【化72】



参考例 26 に記載の化合物 (134 g、98% e. e.) をメタノール (1072 ml) に溶解し、濃硫酸 (13.4 ml) を加えて 60℃ で 1 時間攪拌した。メタノールの約 1/2 を減圧留去し、水 (1 L) に注いだ。酢酸エチル (600 ml + 300 ml) で抽出し有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって、メチル 2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノエートを定量的に得た (98% e. e.) 光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件: カラム=OD-H (ダイセル社、Chiralcel) ; 検出波長 (UV) = 254 nm ; 流速: 1.0 ml/min ; 移動相=n-ヘキサン/イソプロピルアルコール (90/10) 〕

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.60-1.87(m, 4H), 2.55-2.62(m, 2H), 2.73(br., 1H), 3.76(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.20(m, 1H), 6.80-6.84(m, 2H), 7.06-7.12(m, 2H).

【実施例 42】

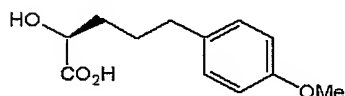
【0177】

## 参考例 28

(2S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸

【0178】

【化73】



参考例 26 に記載の方法で、(-)-DIP-C1 の代わりに (+)-DIP-C1 および (+)-トリルエチルアミンの代わりに (-)-トリルエチルアミンを用いることにより、(2S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸を得た。(光学純度は 97% e. e.)

光学純度は参考例 4 に記載の方法で決定した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.66-1.92(m, 4H), 2.61(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.26(m, 1H), 6.80-6.85(m, 2H), 7.03-7.12(m, 2H).

【実施例 43】

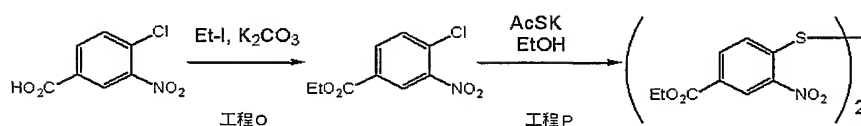
【0179】

## 参考例 29

ジエチル 4,4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾエート)

【0180】

【化74】



## 工程 O

DMF (1 L) を炭酸カリウム (103 g) に加え、3-ニトロ-4-クロロ安息香酸 (125 g) の DMF (500 ml) 溶液を氷冷下に加えた。ヨウ化エチル (116 g) を加えて、60℃ で 3 時間攪拌した。反応溶液を 1 N 塩酸水に加え、析出した結晶を濾取、

1 N塩酸水と水で洗浄後減圧乾燥することによって、エチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアートを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.42(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 4.43(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 7.65(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.17(dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.52(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H).

#### 工程 P

エチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアートを (113 g) をエタノール (1 L) に溶解し、チオ酢酸カリウム (58.9) を室温に加えた。60℃で30分間攪拌し、室温まで冷却し、析出した結晶を濾取した。エタノールと水で順に洗浄後、アセトニトリル (200 ml) を加え、15分間加熱還流した。室温まで冷却後、結晶を濾取、乾燥することによって、ジエチル 4,4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾアート) (57.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400M,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$

1.32(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H), 4.35(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 8.01(m, 2H), 8.15(m, 2H), 8.94(s, 2H).

#### 【実施例 44】

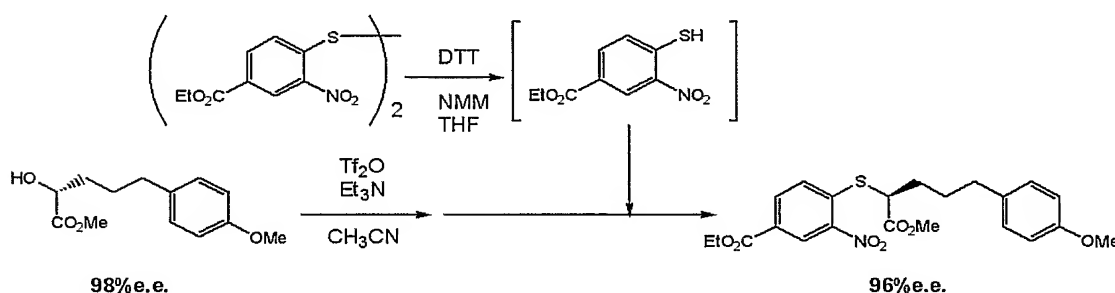
【0181】

#### 参考例 30

エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0182】

【化 75】



参考例 27 で合成したメチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアートを (10 g, 98% e. e.) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、氷冷下で無水トリフルオロメタンスルホン酸 (9 ml) とトリエチルアミン (6.5 ml) を順に加え、同温度で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧流去後、THF (50 ml) に溶解した (溶液 A)。

参考例 29 に記載の化合物 (ジエチル 4,4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾエート)) (12.1 g) を THF (60 ml) に加え、窒素雰囲気下でジチオスレイトール (4.8 g)、N-メチルモルホリン (5.9 ml) を順に加えた。30分間攪拌し、エチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアートの溶液を調製した。このエチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアートの溶液は単離可能だが、この溶液のまま次の反応に用いた。この溶液を氷冷下で、上記の THF 溶液 A に滴下し、同温度で30分間攪拌した。1 N塩酸水 (110 ml) を氷冷下に加えたのち、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって、エチル 4-[[1S]-1-(メトキシカルボニル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ-3-ニトロベンゾアートを (96% e. e.) を得た。これを精製することなく次工程で使用した。光学純度分析条件は以下のとおりである。

カラム: AD-H (ダイセル社、Chiralcel)

検出波長 (UV): 254 nm

流速: 1.0 ml/min



移動相: n-ヘキサン/イソプロピルアルコール/TFA = 95/5/0.1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.70-1.98(m, 3H), 2.05(m, 1H), 2.62(m, 2H), 3.72(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.94(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.41(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.78-6.84(m, 2H), 7.06-7.09(m, 2H), 7.62(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.14(dd,  $J=8.5, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.82(d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H).

【実施例 45】

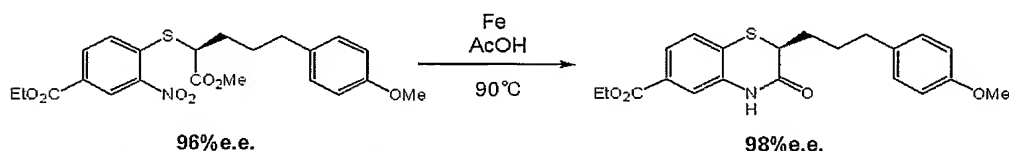
【0183】

参考例 31

エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート

【0184】

【化76】



酢酸 (50 ml) を還元鉄 (8.2 g) に加え、90°C で参考例 30 の化合物のトルエン (50 ml、不溶物は桐山濾過) 溶液を加えた。同温度で 5 時間攪拌し室温まで冷却後、セライト濾過した。濾液に 1 N 塩酸水 (200 ml) に注いだ。酢酸エチル (100 ml) を加え、抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾液を減圧留去後、残渣をジイソプロピルエーテル (250 ml) と酢酸エチル (50 ml) の混合溶媒から再結晶することによって、エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート (8.71 g、98% e. e.) を得た。光学純度は、参考例 23 に記載の方法で決定した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.40(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.60-1.75(m, 2H), 1.80-1.98(m, 2H), 2.56(m, 2H), 3.44(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.38(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.78-6.82(m, 2H), 7.03-7.08(m, 2H), 7.35(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.55(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.67(dd,  $J=8.1, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.52(s, 1H).

【実施例 46】

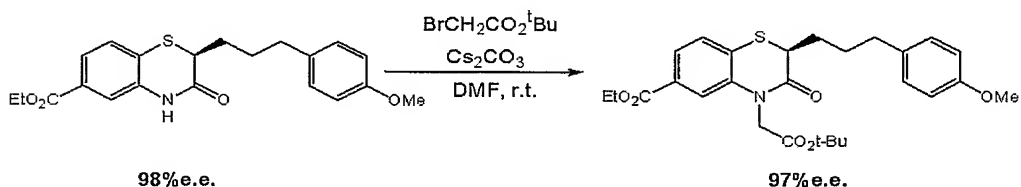
【0185】

参考例 32

エチル (2S)-4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート

【0186】

【化77】



上記の生成物 (21.7、98% e. e.) を DMF (450 ml) に溶解し、4°C で炭酸セシウム (18.33 g) を加えた。ブromo酢酸 tert-ブチル (21.95 g) を加え、一晩攪拌した。炭酸セシウム (9.17 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した後に、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に氷冷下で注いだ。酢酸エチル (500 ml)、トルエン (200 ml) の混合溶媒で抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって、エチル (2S)-4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾ

チアジン-6-カルボキシレート (97% e. e.) の粗精製物を得た。これを精製することなく次工程で使用した。光学純度は、参考例 10 に記載の方法で決定した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.38(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.49(s, 9H), 1.60(m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.75-1.98(m, 2H), 2.54(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.76(s, 3H), 4.32-4.41(m, 3H), 4.82(m, 1H), 6.76-6.80(m, 2H), 7.02-7.06(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.70(m, 1H).

【実施例 47】

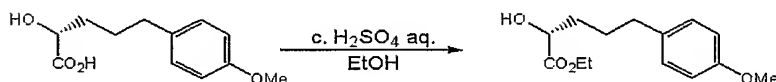
【0187】

参考例 33

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート

【0188】

【化78】



(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート (80% e. e.) を用いて、参考例 27 に記載の方法と類似の方法によって、エチル 2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノエートを定量的に得た (80% e. e.)。光学純度分析条件は以下のとおりである。カラム: AD-H (ダイセル社、Chiralcel)

検出波長 (UV): 254 nm

流速: 1.0 ml/min

移動相: n-ヘキサン/イソプロピルアルコール = 90/10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.28(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.60-1.90(m, 4H), 2.50-2.70(m, 2H), 2.76(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.15-4.23(m, 1H), 4.23(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.78-6.84(m, 2H), 7.06-7.12(m, 2H).

【実施例 48】

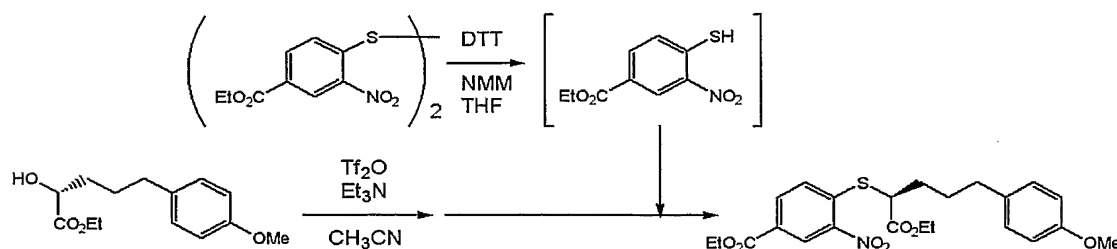
【0189】

参考例 34

エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート

【0190】

【化79】



参考例 33 に記載のエチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート (80% e. e.) を用いて、参考例 30 に記載の方法と類似の方法によって、エチル 4-{[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ}-3-ニトロベンゾアート (80% e. e.) を得た。光学純度は、参考例 30 に記載の方法で決定した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.22(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.42(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.70-1.98(m, 3H), 2.05(m, 1H), 2.63(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.92(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.09-4.26(m, 2H), 4.42(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.80-6.84(m, 2H), 7.06-7.10(m, 2H), 7.64(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.14(dd,  $J=8.5, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.80(d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H).

## 【実施例 49】

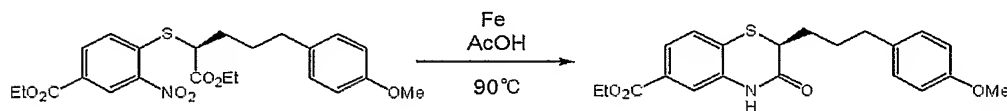
【0191】

参考例 35

エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

【0192】

【化80】



エチル 4-[[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ]-3-ニトロベンゾアート (80%e.e.) を用いて、参考例 31 に記載の方法と類似の方法によって、エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを定量的に得た (91%e.e.)。光学純度は、参考例 23 に記載の方法で決定した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.40(t, J=7.1Hz, 3H), 1.60-1.75(m, 2H), 1.80-1.98(m, 2H), 2.56(m, 2H), 3.44(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.38(q, J=7.1Hz, 2H), 6.78-6.82(m, 2H), 7.03-7.08(m, 2H), 7.35(d, J=8.1Hz, 1H), 7.55(d, J=1.5Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 8.52(s, 1H).

## 【実施例 50】

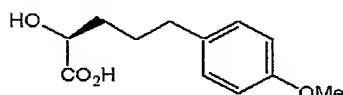
【0193】

参考例 36

(2S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸

【0194】

【化81】



参考例 4 に記載の方法と類似の方法によって、参考例 3 に記載の化合物を原料として、(S)-トリルエチルアミンを用いて、(2S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸を光学純度 97%e.e. で得た。光学純度は参考例 4 に記載の方法で決定した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.66-1.92(m, 4H), 2.61(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.26(m, 1H), 6.80-6.85(m, 2H), 7.03-7.12(m, 2H).

## 【実施例 51】

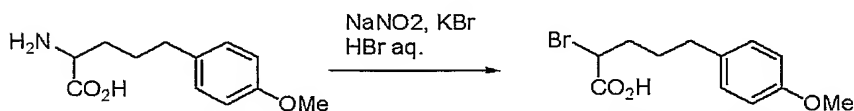
【0195】

参考例 37

2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸

【0196】

【化82】



-5°C下、臭化カリウム (591mg) の0.75M臭化水素酸水溶液に亜硝酸ナトリウム (176mg) をゆっくりと加えた後、5-(4-メチルフェニル)ノルバリリン (300mg) を加えた。同温下、2時間攪拌後、反応液を水 (50ml) 中にあけ、酢酸エチル (20ml×2回) にて抽出した。有機層を集め、飽和食塩水 (30ml) にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて有機層を乾燥し、減圧濃縮した。355mgの粗生成物として、2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル

) ペンタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.65-1.84(m, 2H), 1.95-2.18(m, 2H), 2.59-2.63(m, 2H), 3.79(s, 3H), 4.24(t,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.82-6.85(m, 2H), 7.08-7.11(m, 2H).

【実施例 52】

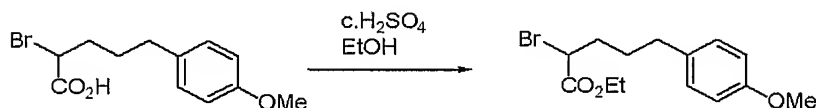
【0197】

参考例 38

2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート

【0198】

【化83】



室温下、2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸粗精製物(参考例36)(1000mg)のエタノール(15ml)溶液に濃硫酸(1ml)を加え、2時間加熱還流した。室温に放冷した後、反応液を水(50ml)にあけ、酢酸エチル(50ml)にて抽出した。有機層を飽和重曹水(30ml)、飽和食塩水(30ml)にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて有機層を乾燥した。減圧濃縮後、得られた粗生成物をHPLC精製を行い、エチル 2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート(740mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.59-1.81(m, 2H), 1.95-2.15(m, 2H), 2.58-2.62(m, 2H), 3.79(s, 3H), 4.18-4.25(m, 3H), 6.81-6.85(m, 2H), 7.07-7.10(m, 2H).

【実施例 53】

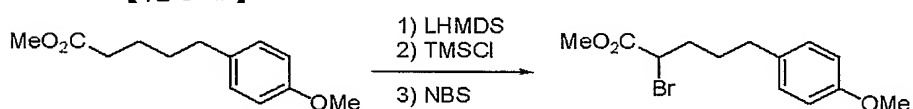
【0199】

参考例 39

メチル 2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート

【0200】

【化84】



窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ 下にて。メチル 5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート(参考例18)(100mg)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液にLHMDS(1.0M in THF、0.54 ml)を加えた。同温下で、1時間攪拌した後、TMSCl( $63\mu\text{l}$ )を加え、50分攪拌後、室温にて、さらに10分間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、ヘキサン(10ml)を加え、沈殿物を濾過した後、濾液を再び、減圧濃縮した。得られた残渣に、ジメチルホルムアミド(5ml)を加え、 $-78^\circ\text{C}$ 下にてNBS(97mg)を加え、その後、室温まで自然昇温させた。反応液を水(20ml)中にあけ、酢酸エチル(20ml)にて抽出した。有機層を飽和食塩水(20ml)にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン：酢酸エチル=5:1)にて精製し、メチル 2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート(34.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.58-1.68(m, 1H), 1.72-1.83(m, 1H), 1.99-2.12(m, 2H), 2.54-2.63(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.22(dd, 1H,  $J=7.8, 6.9\text{Hz}$ ), 6.81-6.85(m, 2H), 7.06-7.12(m, 2H).

【実施例 54】

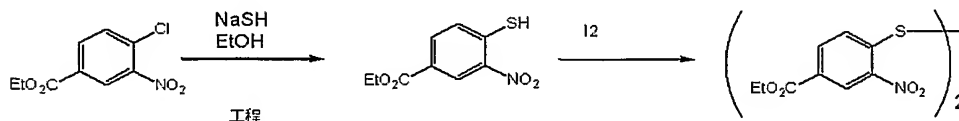
【0201】

参考例 40

ジエチル 4,4'-ジチオビス(3-ニトロベンゾエート)

【0202】

## 【化 8 5】



窒素雰囲気下で 4-クロロ-3-ニトロベンゾアート (60.00 g) をエタノール (300 ml) に懸濁させ、NaSH nH<sub>2</sub>O (c.a. 70 wt%, 21.94 g) を氷冷下に加え、30 分後に 20℃ 水浴に変更し、1 時間攪拌することで、エチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアートとした。ここに、NaHCO<sub>3</sub> (60.00 g) の水溶液 (水 780 ml) を、次いで、ヨウ素 (33.16 g) を加え、1 時間攪拌した。均一な黄色スラリーとなった反応液から結晶を濾過した。エタノール/水 (1/1 (v/v), 200 ml) で洗浄後、結晶にアセトニトリル (200 ml) を加え、15 分間加熱還流した。室温まで冷却し 2 時間攪拌した後、結晶を濾過し、アセトニトリル/水 (1/1 (v/v), 200 ml) で洗浄した。結晶に水 (400 ml) を加え、攪拌した後、結晶を濾過し、水 (200 ml) で洗浄した後に、乾燥することによってジエチル 4,4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾアート) (50.95 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400M, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1.32 (t, J=6.8Hz, 6H), 4.35 (q, J=7.2Hz, 4H), 8.01 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.94 (s, 2H).

## 【実施例 5】

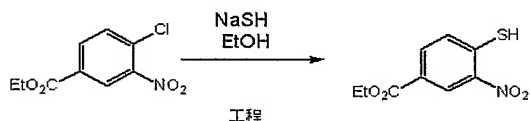
## 【0203】

参考例 4 1

エチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアート

## 【0204】

## 【化 8 6】



窒素雰囲気下でエチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアート (1.00 g) をエタノール (10 ml) に懸濁させ、NaSH nH<sub>2</sub>O (c.a. 70 wt%, 0.34 g) を氷冷下に加え、30 分後に 20℃ 水浴に変更し、1 時間攪拌した。エタノールを半量まで濃縮した後に、水を加え、トルエンで抽出し、有機相を減圧濃縮することでエチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアート (1.00 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400M, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1.34 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).

## 【実施例 6】

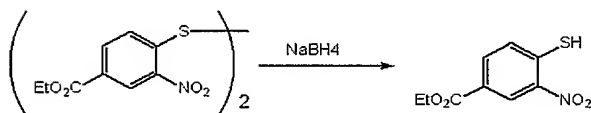
## 【0205】

参考例 4 2

エチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアート

## 【0206】

## 【化 8 7】



窒素雰囲気下でジエチル 4,4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾアート) (22.8 g) をエタノール (151 ml) に懸濁させ、氷冷水素化ホウ素ナトリウム (4.79 g) を少量ずつ加え、1 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸水 (554 ml) を氷冷下に加えたのち、トルエン (228 ml x 2) で抽出した。有機層を水 (114 ml) で洗浄後、溶媒を減圧留去することによって黄色針状結晶のエチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアートを定量的に得た。

## 【実施例 57】

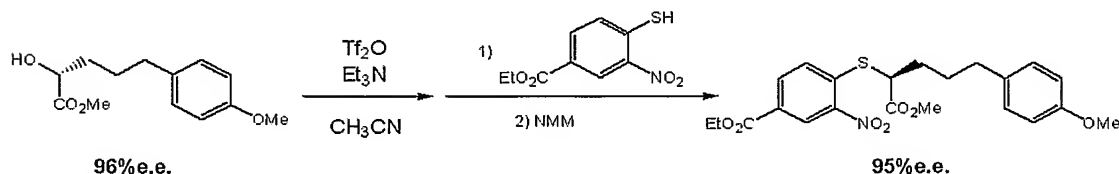
【0207】

参考例 43

エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベン  
ゾチアジン-6-カルボキシラート

【0208】

【化88】



参考例 27 で合成したメチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノア  
ート (20.0 g、96% e. e.) をアセトニトリル (100 ml) に溶解し、氷冷下で  
無水トリフルオロメタンスルホン酸 (17 ml) とトリエチルアミン (12.3 ml) を  
順に加え、同温度で 1 時間攪拌した。氷冷下、水 (200 ml) を加え、トルエン (200 ml x 2) で  
抽出、有機層を水 (200 ml)、飽和重曹水 (200 ml)、水 (200 ml) で洗浄後、溶媒を減圧留去し  
て得た褐色のオイルを、THF (50 ml) に溶解した (溶液 A)。

参考例 41 または参考例 42 に記載の化合物 (エチル 4-チオ-3-ニトロベンゾア  
ート) (22.8 g) の THF (50 ml) 溶液を氷冷下で、上記の THF 溶液 A に滴下  
した。この反応液中に、N-メチルモルホリン (11.1 ml) の THF (120 ml) 溶液を発熱  
に注意しながらゆっくりと滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。1 N 塩酸水 (220 ml) を  
氷冷下で加えたのち、トルエン (220 ml x 2) で抽出した。有機層を水 (220 ml)、飽和重  
曹水 (110 ml x 2)、水 (110 ml x 2) で洗浄後、溶媒を減圧留去することによって、エチル 4-  
[[ (1S)-1-(メトキシカルボニル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ]-3-ニトロベンゾ  
アート (95% e. e.)。これを精製することなく次工程で使用した。光学純度は、参  
考例 30 に記載の方法で決定した。

## 【実施例 58】

【0209】

試験例 1

経口吸収性評価試験

実施例 7 および実施例 14 の化合物を使用し、Crj:CD (SD) 系雄性ラット (日  
本チャールス・リバー) 7 週齢に非絶食下、それぞれ 30 mg/kg を経口投与した。

投与後 15、30 分、1、2、4、6 および 24 時間経過後にエーテル麻酔下採血して  
血清を得、分析まで -20℃ 以下で保存した。血清 50 μl にメタノール 125 μl を加  
えて攪拌後、遠心分離 (10000 rpm、2 分、4℃) した。上清に同量の 10 mM 酢  
酸アンモニウム水溶液を加え、セントリカット (倉敷紡績 W-MR) で遠心濾過後、濾  
液 10 μl を LC-MS/MS で分析した。

その結果、実施例 7 の化合物を経口投与した場合の生物学的利用率 (BA) は、18.  
4% となり、実施例 14 の化合物を経口投与した場合 (生物学的利用率: 2.7%) に比  
べて優れた経口吸収性を持つプロドラッグであることが確認された。

## 【実施例 59】

【0210】

試験例 2

MMP-13 に対する阻害活性

MMP-13 は公知のヒト MMP-13 の遺伝子塩基配列 (J. Biol. Chem.,  
269 (24), 16766-16773 (1994)) に基づき、遺伝子工学的  
(ヒト軟骨細胞 cDNA ライブラリーを材料とし、プライマー 5'-AATAAGCTT  
CCACCATGCATCCAGGGGTCCTGGC-3' (配列番号 1), 5'-

CCGCTCGAGTTACCCCAAATGCTCTTCAGG-3' (配列番号2) を用いてPCRにより増幅、ベクターpcDNAIに挿入し、アフリカミドリザル腎臓由来COS-1細胞に導入、培養上清を回収)に調製し、1mMの4-アミノフェニル酢酸水銀存在下、37℃で2時間保持することにより活性化したものを用いた。

ヒトMMP-13に対する阻害活性の測定は、C. G. Knightらの方法(FEB S Lett., 296(3), 263-266(1992))に準じて行った。

すなわち、蛍光測定用96穴マイクロプレートに45μlのアッセイバッファー(0.1Mトリス塩酸、0.1M塩化ナトリウム、0.01M塩化カルシウム、0.05%ブリージー35、pH=7.5)を入れ、5μlの被検化合物のジメチルスルホキシド溶液を加え、25μlの活性化済みヒトMMP-13と1mMの(7-メトキシマリニン-4-イル)アセチル-L-プロリル-L-ロイシル-グリシル-L-ロイシル-L-[N-(2,4-ジニトロフェニル)-L-2,3-ジアミノプロピオニル]-L-アラニル-L-アルギニンアミド(MCA;配列番号3)(ペプチド研究所製)のジメチルスルホキシド溶液をアッセイバッファーで希釈して80μMにした基質溶液を25μl加えて、蛍光プレートリーダーで蛍光(ex. 320nm, em. 405nm)を測定した。37℃で12時間保持して反応させた後、蛍光プレートリーダーで蛍光を測定し、残存する酵素活性を測定した。

実施例14の化合物のMMP-13阻害活性は、IC50値で44nMであった。

【実施例60】

【0211】

試験例3

ラット半月板部分切除モデルにおける薬理試験

6週齢のSD(IGS)雄性ラット(日本チャールス・リバー社より購入)を使用し、エーテル麻酔下でラット右後肢の膝関節部分の毛をバリカンで剃った後、外側側副靱帯の関節側の皮膚を靱帯にそって切開した。続いて筋膜を切開し、外側側副靱帯を3mm程度切除した後、内側半月板を露呈させ、半月板の付着物を取り除き、半月板をピンセットでつまみ、マイクロ剪刀でピンセットにそって半月板の一部を切除した。筋膜、皮膚を縫合した。処置1週間後より、試験化合物の投与を開始した。試験化合物の投与容量は、10ml/kg(溶媒0.5%メチルセルロース)で6回/週、3週間、経口投与を行い、体重測定後、右後肢脛骨を採取し、10%中性緩衝ホルマリン固定を行なった。組織標本として、パラフィン標本を作製した。まず、パラフィン包埋した後、厚さ6μmで薄切し、サフラニンO/ファーストグリーン染色を施した。組織標本の作製部位はホルマリン固定後、肉眼的に観察しもっとも変性が激しく起こっていた正面から3mmの位置とした。評価方法としては、プロテオグリカンの染色性の低下を軟骨変性の指標として用いて、脛骨内側の軟骨部位を下記の図のように9部位に分け、それぞれの部位についてプロテオグリカンの染色性の低下をブラインドでスコア付けを行なった。1部位の最高スコアを1とし、染色性の低下の割合により数値化し(例:1/4の部位で染色性が低下した場合スコア0.25)、9部位の合計をその標本のスコア(0-9)とした。各群の平均値を算出し、病態コントロール群の軟骨変性の程度を100%とし、各化合物の軟骨変性抑制率を次式により計算した。

抑制率(%) = 1 - (投薬群の平均スコア値 / コントロール群のスコア値) × 100

その結果、実施例7の化合物が50mg/kgで52%の軟骨変性抑制率を示し、本発明化合物が変形性関節症に対する薬理作用を有することが認められた。

【図面の簡単な説明】

【0212】

【図1】ラットを用いた経口吸収性の評価試験結果を示す図である。

【配列表フリーテキスト】

【0213】

配列番号1:PCRプライマー

配列番号2:PCRプライマー

配列番号 3 : 合成ペプチド



## 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED

<120> Benzothiazine compounds

<130> 133235

<160> 3

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer for PCR

<400> 1

aataagcttc caccatgcat ccaggggtcc tggc

34

<210> 2

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer for PCR

<400> 2

ccgctcgagt taccccaaat gctcttcagg

30

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> substrate peptide

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (1)..(1)

&lt;223&gt; Xaa at position 1 means 7-methoxycoumalin-4-yl proline

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (5)..(5)

&lt;223&gt; Xaa at position 5 means L-[N-(2,4-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl]-alanine

&lt;400&gt; 3

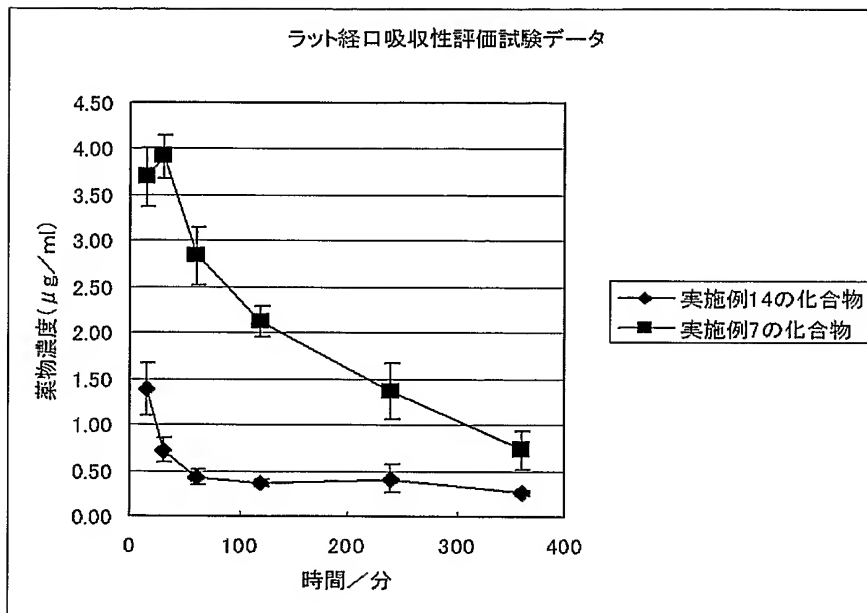
Xaa Leu Gly Leu Xaa Arg

1

5

【書類名】 図面

【図 1】



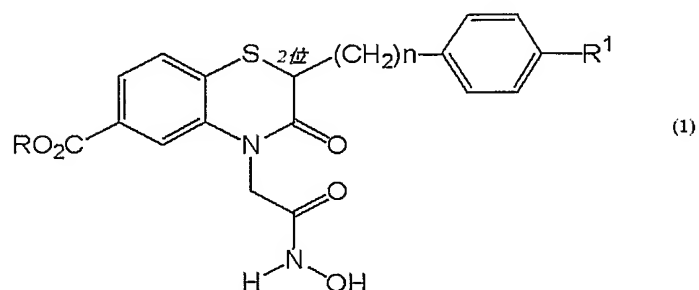
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の課題は、変形性関節症、慢性関節リウマチなどの軟骨変性疾患、癌細胞の転移、歯肉炎などの治療剤、予防剤として有用な薬剤、その製造中間体、及びその製造方法の提供にある。

【解決手段】 式(1)：

【化1】



(式中、nは3または4を表し、Rはエチル基又は水素原子を表し、R<sup>1</sup>はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルキル基またはハロアルコキシ基を表す。)で表されるベンゾチアジン-3-オン化合物またはその薬学上許容される塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 5 7 8 0 8
受付番号	5 0 4 0 0 3 4 0 9 4 8
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 3 月 3 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成16年 3月 2日
-------	-------------

特願 2 0 0 4 - 0 5 7 8 0 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 8 3 3 7 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号

氏 名

住友製薬株式会社